



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

---

EFFECTOS DE LA ANESTESIA INHALATORIA CON SEVOFLURANO  
O ANESTESIA INTRAVENOSA CON REMIFENTANILO,  
EN LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA  
Y EN LA HIPERALGESIA POSTOPERATORIA

---

Estíbaliz Alsina Marcos

DIRECTORES

Prof. Dr. Fernando Gilsanz Rodríguez

Dr. Emilio Matute González

Madrid, Mayo de 2013



*A Leo y a mis peques, Marta y Miguel.*

## AGRADECIMIENTOS

*A mi padre, del que he heredado su entusiasmo por esta profesión.*

*Al Profesor Fernando Gilsanz, por ser mi “padre anestesiológico”, por su capacidad de estímulo y por su paciencia.*

*Al Dr. Emilio Matute, por el privilegio de haber compartido sus enseñanzas y por haber creído en mí y sobre todo por su amistad.*

*A mi amiga Ana Domínguez, por su ayuda en éste y tantos proyectos y por poner orden en mi caos habitual.*

*A José Luis Guerrero, por su amistad, su ánimo y ayuda siempre desinteresada.*

*A Blanca Tapia, por su inestimable colaboración en la realización de los casos para la tesis.*

*A Jesús Díaz, porque la estadística dejó de ser para mí una pesadilla y porque las visitas a su despacho me estimulaban para seguir trabajando.*

*A Jesús Novalbos, del Servicio de Farmacología Clínica del “Hospital La Princesa”, por su colaboración.*

*A mi madre, por su cariño y por su ayuda en todos mis proyectos vitales.*

*A mis compañeros del Servicio de Anestesiología de “La Paz”, por su colaboración directa e indirecta en este proyecto.*

## ÍNDICE

Págs.

2	RESUMEN
6	LISTADO DE TABLAS
8	LISTADO DE FIGURAS
11	LISTADO DE ABREVIATURAS
15	INTRODUCCIÓN
15	1.- MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES
15	1.1.- ANESTÉSICOS INHALATORIOS
20	1.1.1.- POTENCIA ANESTÉSICA
21	1.1.2.- FARMACOCINÉTICA
23	1.1.3.- EFECTOS CARDIOVASCULARES
24	1.1.4.- SEVOFLURANO
24	1.2.- FÁRMACOS ANALGÉSICOS OPIOIDES
26	1.2.1.- CLASIFICACIÓN
26	1.2.2.- FARMACOCINÉTICA
28	1.2.3.- PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS
28	1.2.4.- RECEPTORES OPIOIDES
31	1.2.5.- EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS OPIOIDES
32	1.2.5.1.- EFECTO ANALGÉSICO
33	1.2.5.2.- EFECTOS CARDIOVASCULARES
34	1.2.6.- REMIFENTANILO
35	1.3.- MONITORIZACIÓN DE LOS EFECTOS HIPNÓTICOS EN ANESTESIA
36	1.3.1.- FUNDAMENTOS DE LA MONITORIZACIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN ANESTESIA
36	1.3.2.- MONITORES DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA
38	2.- RESPUESTA HEMODINÁMICA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO
39	3.- RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INMUNOLÓGICA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO
40	3.1.- RESPUESTA FISIOLÓGICA AL ESTRÉS
41	3.1.1.- FASES DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO
41	3.1.2.- EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-ADRENAL
44	3.1.3.- SISTEMA SIMPÁTICO-ADRENÉRGICO
45	3.1.4.- SISTEMA INMUNE: CITOQUINAS
47	3.1.4.1.- CITOQUINAS Y RESPUESTA AL ESTRÉS
48	4.- ANESTESIA Y CÁNCER
49	5.- DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

Págs.

52	6.- TOLERANCIA E HIPERALGESIA SECUNDARIA A OPIOIDES
54	6.1.- IMPLICACIONES CLÍNICAS: DOLOR CRÓNICO POSTOPERATORIO
56	HIPÓTESIS
58	OBJETIVOS
58	1.- ESTUDIO DE LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS
58	2.- ESTUDIO DE LA APARICIÓN DE HIPERALGESIA POSTOPERATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS
60	MATERIAL Y MÉTODOS
60	1.- ESTUDIO DE LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS
65	1.1.- MÉTODO ESTADÍSTICO
66	1.1.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO
66	1.1.2.- ESTUDIO UNIVARIANTE
68	2.- ESTUDIO DE LA APARICIÓN DE HIPERALGESIA POSTOPERATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS
72	2.1.- MÉTODO ESTADÍSTICO
73	2.1.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO
73	2.1.2.- ESTUDIO UNIVARIANTE
75	RESULTADOS
75	1.- ESTUDIO DE LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS
89	2.- ESTUDIO DE LA APARICIÓN DE HIPERALGESIA POSTOPERATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS
96	DISCUSIÓN
96	1.- ESTUDIO DE LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS
105	2.- ESTUDIO DE LA APARICIÓN DE HIPERALGESIA POSTOPERATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS
113	CONCLUSIONES
115	BIBLIOGRAFÍA
136	ANEXOS
137	ANEXO A: PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS
143	ANEXO B: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PACIENTES DEL ESTUDIO
153	ANEXO C: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA
156	ANEXO D: TABLAS DE DETERMINACIONES PLASMÁTICAS DE HORMONAS Y CITOQUINAS

---

## RESUMEN

---

## RESUMEN

Diversos estudios han demostrado que la inmovilidad en respuesta a la incisión quirúrgica está ocasionada por la acción de los anestésicos a nivel de la médula espinal, mientras que la inconsciencia se produciría a nivel supraespinal.

Durante el periodo intraoperatorio, se considera que el control de la respuesta hemodinámica se produce por la combinación del efecto del anestésico en el sistema cardiovascular, junto con la inhibición de los impulsos en la médula espinal. La lesión tisular secundaria a la cirugía ocasiona cambios en la función endocrino-metabólica e inflamatoria que dan lugar a un aumento del catabolismo, inmunosupresión y a una mayor morbilidad postoperatoria.

La interrupción farmacológica de las respuestas simpáticas y motoras, desencadenadas ante el estímulo quirúrgico, también deberían modular las respuestas a nivel del sistema inmune y hormonal. Por todo ello, es necesario definir la mejor técnica anestésico-quirúrgica que sea capaz de modular esta respuesta, sobre todo en la cirugía mayor oncológica, área en la que puede resultar más perjudicial.

En los estudios de este trabajo de tesis se han utilizado fármacos anestésicos inhalatorios frente a fármacos opioides intravenosos. Las características farmacocinéticas similares del anestésico inhalatorio (sevoflurano) y del opioide (remifentanilo) hacen que sean considerados como fármacos dinámicos, pudiendo éstos ser administrados en forma de bolos para el control hemodinámico intraoperatorio.

Usamos el concepto de “bolo inhalatorio” para describir la utilización dinámica del vaporizador de sevoflurano y del flujo de gas fresco para controlar las respuestas hemodinámicas ocasionadas en una intervención quirúrgica.

En diversas publicaciones científicas se ha demostrado que el tratamiento con fármacos opioides intravenosos puede producir el desarrollo de tolerancia e hiperalgesia. En el caso de aparición de tolerancia es necesario incrementar la dosis de opioide para mantener el mismo efecto analgésico. Además, asociado al fenómeno de tolerancia, puede aparecer sensibilidad aumentada ante estímulos dolorosos o hiperalgesia.

La tolerancia, en la literatura científica, se determina como un aumento del consumo de morfina y, la hiperalgesia, por la obtención de puntuaciones más altas en las escalas de valoración de dolor. Ambos procesos se traducen clínicamente en la disminución de la

eficacia del opioide a una dosis determinada. Estos fenómenos adquieren relevancia debido a que el dolor postoperatorio conlleva un deterioro del estado físico y psicológico del paciente que, además, favorece la aparición de complicaciones posteriores a la cirugía.

La hiperalgesia inmediata en el postoperatorio se explica por numerosos mecanismos. Entre ellos encontramos: la internalización e inactivación de los receptores MOP; la activación de la vía de la adenilciclasa; la liberación de dinorfina espinal; la activación de los receptores NMDA de glutamato que activa los mecanismos ascendentes de la médula espinal y la facilitación de las vías descendentes medulares y el aumento de los niveles de colecistoquinina. Los anestésicos inhalatorios halogenados son capaces de bloquear los receptores NMDA *in vitro* y su uso, durante el intraoperatorio, puede mejorar la analgesia de los pacientes posteriormente.

En ambos estudios, se sometió a los pacientes a una inducción inhalatoria con sevoflurano, 8 vol. %, y remifentanilo intravenoso 0,5 µg/kg para la intubación orotraqueal. Posteriormente, durante el intraoperatorio, se procedió a la intervención farmacológica cuando se incrementaron en un 15 % los valores basales de la FC y la PAM del paciente, o el grado de hipnosis era insuficiente, definida como BIS > 65.

Cuando ocurrió una respuesta hemodinámica en los pacientes del grupo sevoflurano, se administró un bolo inhalatorio de sevoflurano al 8 vol. %, mientras que en los pacientes del grupo remifentanilo se administró un bolo de 1 µg/Kg/min, que se mantuvo hasta que la PAM y la FC disminuyeran durante un minuto de forma continua y los valores de BIS retornaran a < 65.

Tras el control de la primera respuesta hemodinámica, en el grupo sevoflurano se mantuvo la anestesia con sevoflurano al 2 vol. % end-tidal y con remifentanilo en perfusión a 0,1mg /kg/min. En los pacientes del grupo remifentanilo se mantuvo la anestesia con sevoflurano al 0,7 vol. % end-tidal y con remifentanilo en perfusión a un ritmo de 0,25 µg/kg/min.

Para determinar la respuesta inflamatoria se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de la concentración plasmática de: ACTH, cortisol, ADH, IL-6, TNF-α, NA, A, PRL y β-endorfina.

Los tiempos elegidos para la extracción de sangre fueron: antes del inicio de la cirugía o basal; 10 minutos post-intubación; previo a la administración del primer bolo de control de la respuesta hemodinámica; 15 minutos después de este primer bolo; 10 minutos post-extubación; a las 4 horas de la finalización de la intervención quirúrgica y finalmente a las 24 horas.

En el primer trabajo, ambas técnicas anestésicas mostraron estabilidad hemodinámica durante el intraoperatorio. Los resultados del primer estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, en las concentraciones de hormonas o citoquinas liberadas, en el proceso perioperatorio de los pacientes. El sevoflurano en bolos atenúa la respuesta al estrés quirúrgico, de igual modo que el opioide remifentanilo. La cinética hormonal mostró un aumento de la liberación de los principales mediadores tras la extubación y, posteriormente, estos mediadores se fueron normalizando o presentaron una tendencia a la normalización en las primeras 24 horas. La rapidez en el despertar, el bienestar de los pacientes, la satisfacción y complicaciones, fueron similares en ambos grupos.

En el segundo estudio, los pacientes del grupo remifentanilo, a los cuales se administra una dosis significativamente más elevada de este opioide, presentan una mayor necesidad de morfina para el control inicial del dolor y en las primeras 24 horas del postoperatorio. La valoración del dolor no mostró diferencias significativas, aunque con una clara tendencia a la significación en el control del dolor del grupo sevoflurano. En este estudio, el tiempo de extubación se prolongó más en el grupo sevoflurano, probablemente por la asociación de morfina intravenosa. En nuestros pacientes no hubo diferencias en las escalas de sedación ni en la satisfacción o complicaciones entre los grupos. El sevoflurano controla las respuestas hemodinámicas intraoperatorias y las respuestas inflamatorias de igual modo, pero con menor necesidad de analgesia postoperatoria.



---

## LISTADO DE TABLAS

---

Págs.

- 21 *Tabla 1: Valores de la CAM de los principales anestésicos inhalatorios. Valores determinados con oxígeno excepto la CAM BAR, adaptada de Torry G (24).*
- 22 *Tabla 2: Características físico-químicas y coeficientes de partición de los principales anestésicos inhalatorios.*
- 26 *Tabla 3: Clasificación de los opioides según su modo de acción sobre los receptores.*
- 29 *Tabla 4: Opioides endógenos, afinidad por receptores y lugar de acción.*
- 29 *Tabla 5: Receptores opioides, fármacos agonistas y antagonistas y lugares de acción.*
- 31-32 *Tabla 6: Principales acciones de los opioides.*
- 46-47 *Tabla 7: Funciones y síntesis de las principales citoquinas.*
- 76 *Tabla 8: Datos demográficos y de la técnica anestésico-quirúrgica realizada en los pacientes.*
- 77 *Tabla 9: Variables hemodinámicas durante el intraoperatorio de los pacientes.*
- 78 *Tabla 10: Calidad de la recuperación anestésica.*
- 89 *Tabla 11: Datos demográficos y de la técnica anestésico-quirúrgica realizada en los pacientes.*
- 90 *Tabla 12: Variables del control hemodinámico intraoperatorio, del desarrollo del protocolo, y evolución postoperatoria.*
- 91 *Tabla 13: Evaluación del consumo de opioides, la analgesia y sedación durante el estudio.*

---

## LISTADO DE FIGURAS

---

Págs.

- 16 *Figura 1: Estructura química de los diferentes anestésicos inhalatorios.*
- 17 *Figura 2: Teoría de Meyer-Overton.*
- 19 *Figura 3: Mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios.*
- 22 *Figura 4: Cambio de la Fracción FA/FI respecto al tiempo.*
- 25 *Figura 5: Estructura química de los opioides.*
- 28 *Figura 6: Vida media sensible al contexto de los principales opioides usados en anestesia.*
- 30 *Figura 7: Estructura molecular del receptor opioide humano.*
- 30 *Figura 8: Interacción de opioide y receptor acoplado a proteína G.*
- 33 *Figura 9: Efecto del aumento de la concentración de fentanilo en la CAM del sevoflurano.*
- 37 *Figura 10: Monitor de Hipnosis BIS 2000, Aspect®.*
- 42 *Figura 11: Mecanismos de la respuesta al estrés.*
- 50 *Figura 12: Escala analógica visual de valoración del dolor*
- 52 *Figura 13: Curva dosis-respuesta de la morfina.*
- 67 *Figura 14: Esquema del protocolo: Estudio de la respuesta neuroendocrina e inflamatoria con dos técnicas anestésicas.*
- 72 *Figura 15: Esquema del protocolo: Estudio de la aparición de hiperalgesia postoperatoria con dos técnicas anestésicas.*
- 79 *Figura 16: Concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.*
- 80 *Figura 17: Concentraciones plasmáticas de ADH y prolactina del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.*
- 81 *Figura 18: Concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.*
- 82 *Figura 19: Concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  y  $\beta$ -endorfina del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.*

Págs.

- 83 *Figura 20: Concentraciones plasmáticas de IL-6 del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.*
- 84 *Figura 21: Concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol.*
- 85 *Figura 22: Concentraciones plasmáticas de ADH y prolactina.*
- 86 *Figura 23: Concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina.*
- 87 *Figura 24: Concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  y  $\beta$ -endorfina.*
- 88 *Figura 25: Concentraciones plasmáticas de IL-6.*
- 90 *Figura 26: Comparación dosis total de remifentanilo entre grupos.*
- 91 *Figura 27: Comparación dosis de inicial para control del dolor de morfina en grupo sevoflurano frente a grupo remifentanilo.*
- 92 *Figura 28: Comparación dosis de morfina total en 24 horas para control del dolor en grupo sevoflurano frente a grupo remifentanilo.*
- 92 *Figura 29: Diagrama de barras que representa la evolución temporal del EVA entre grupos.*
- 93 *Figura 30: Curva de Kaplan-Meier que representa el tiempo que tardan los pacientes en controlar el dolor, valorado como EVA < 3.*
- 93 *Figura 31: Diagrama de barras que representa la evolución temporal de la escala de sedación Ramsay entre grupos.*
- 94 *Figura 32: Gráficas de correlación del EVA con el consumo de morfina.*

---

## LISTADO DE ABREVIATURAS

---

a-MSH: hormona estimulante de los melanocitos.  
A: adrenalina.  
AAP: amputación abdomino-perineal.  
ACTH: hormona adrenocorticotropa o corticotropina.  
ADH: hormona antidiurética o vasopresina.  
AMPc: adenosin monofosfato cíclico.  
ANOVA: análisis de la varianza.  
ASA: estado físico basal según la *Sociedad Americana de Anestesiología*.  
ATP: adenosin trifosfato.  
AUC: area under the curve, área debajo de la curva.  
BIS: análisis de índice biespectral del EEG.  
CAM: concentración alveolar mínima.  
CAM awake (despertar): concentración alveolar mínima despertar.  
CAM BAR: concentración alveolar minima para la respuestas adrenérgica.  
CAM IOT: concentración alveolar mínima de intubacion orotraqueal.  
CBG: globulina de unión a cortisol.  
CCK: colecistoquinina.  
CRF: corticotropina o factor liberador de hormona adrenocorticotropa.  
DE: desviación estándar.  
DMNID: diabetes mellitus no-insulino dependiente.  
DOP: receptor opioide  $\delta$   
ECG: electrocardiograma.  
EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.  
EEG: electroencefalograma.  
ELAM: molécula de adhesión de leucocitos.  
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
EVA: escala analógica visual.  
FC: frecuencia cardiaca.  
FGF: flujo de gas fresco.  
FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno.  
G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.  
GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.

GMPC: guanosín monofosfato cíclico.  
HCI: hemicolectomía izquierda.  
HHA: eje hipotálamo-adrenal.  
HTA: hipertensión arterial.  
IASP: International Association for the Study of Pain.  
ICAM-1: molécula de adhesión intercelulares 1.  
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.  
IFN- $\gamma$ : interferón gamma.  
IMC: índice de masa corporal.  
IL: interleuquina.  
IMC: índice de masa corporal.  
IOT: intubación orotraqueal.  
IUPHAR: International Union of Basic and Clinical Pharmacology.  
iv: intravenoso.  
KOP: receptor opioide  $\kappa$   
LC: Locus coeruleus.  
LN: logaritmo neperiano.  
lpm: latidos por minuto.  
m: media.  
MCP: proteína quimiotáctica de monocitos.  
MIP-1: proteínas inflamatorias de macrófagos 1.  
MOP: receptor opioide  $\mu$ .  
M-3-G: morfina 3 glucurónido.  
M-6-G: morfina-6- glucurónido.  
n: número.  
NA: noradrenalina.  
NK: natural killers.  
NOP: receptor de nociceptina/orfanina FQ.  
ORL<sub>1</sub>: opioide receptor like tipo 1.  
PAM: presión arterial media.  
PCA: *patient controlled analgesia*; analgesia controlada por el paciente.  
PGI<sub>2</sub>: Prostaciclina.  
PGE<sub>2</sub>: Prostaglandina E2.  
PKC: proteína quinasa C.  
POMC: pro-opiomelancortina.



PRL: prolactina.  
p25: percentil 25.  
p75: percentil 75.  
r: coeficiente de correlación de Pearson.  
RAB: resección anterior baja.  
RIQ: rango intercuartílico.  
SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto.  
SNA: sistema nervioso autónomo.  
SNC: sistema nervioso central.  
SOE: sistema opioide endógeno.  
SpO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno.  
Th: linfocito T colaborador.  
TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.  
TOF: estímulo tren de cuatro.  
T<sub>1/2</sub> K<sub>e0</sub>: vida media en la biofase.  
T<sub>3</sub>: triyodotironina.  
T<sub>4</sub>: tiroxina.  
Vol %: volumen %.

---

## INTRODUCCIÓN

---

## INTRODUCCIÓN

Acotar el significado de la anestesia general es una tarea más compleja de lo que a primera vista pudiera parecer. En un sentido amplio, puede definirse como una depresión global y reversible de las funciones del sistema nervioso central que ocasiona pérdida en la percepción de los estímulos externos y reacción a los mismos.

En 1987, el editorial escrito por C. Prys-Roberts (1) en *Anaesthesia*, contribuyó de manera decisiva a la definición de la anestesia y de sus componentes.

La anestesia general es la suma de varios elementos: hipnosis, amnesia, analgesia, relajación neuromuscular y supresión de actividad refleja autonómica.

*Kissin et al*, en 1993 (2), amplió y retocó la definición de anestesia. Definió los elementos principales que la componen: inconsciencia, disminución de la ansiedad, amnesia, analgesia y supresión de las respuestas motoras, cardiovasculares y hormonales ante el estímulo quirúrgico.

### 1.- MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS

#### 1.1 ANESTÉSICOS INHALATORIOS

El punto de partida en el desarrollo de la anestesiología como especialidad fue la demostración pública de la anestesia con éter llevada a cabo por *William T.G. Morton* el 16 de octubre de 1846, en el *Massachusetts General Hospital*, EEUU. Sólo 10 años después de esta demostración, se había generalizado el uso del éter, del cloroformo y del óxido nitroso en todo el mundo (Figura 1).

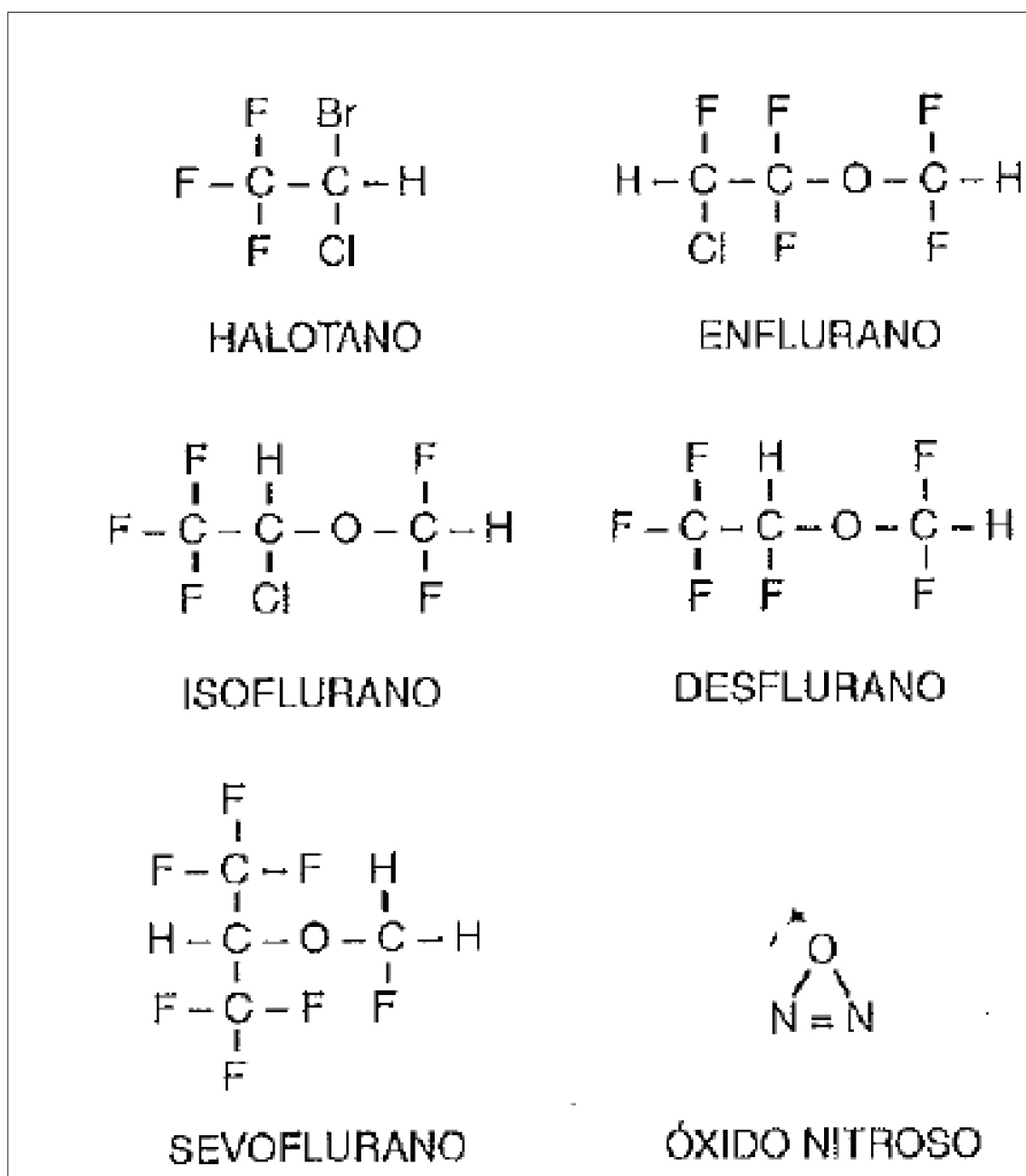


Figura 1: Estructura química de los diferentes anestésicos inhalatorios.

El esqueleto de la estructura de los anestésicos inhalatorios que se usan en la actualidad es un metileter. Las sustituciones con flúor en la molécula disminuyen la presión de vapor saturada y el punto de ebullición.

La existencia de estos fármacos con distinta estructura química, que provocaban el mismo estado anestésico, llevó a *Claude Bernard*, en 1875, a pensar que el estado de anestesia general debía provenir de un mecanismo de acción común.

El evento decisivo que inició la investigación en anestesia, fue la formulación de la teoría de *Meyer-Overton* sobre los mecanismos de acción de los anestésicos, a finales del siglo XIX. *Meyer* enunció en 1899 que “*Todas las sustancias químicas indiferentes que son solubles en lípidos son anestésicos (...) y su potencia relativa como anestésicos va a depender de su afinidad y del coeficiente de partición lípido/agua*” (Figura 2). *Overton* llegó a la misma conclusión, aunque trabajando independientemente. Este enunciado, conocido como teoría de *Meyer-Overton*, infería que la bicapa lipídica de la membrana era el probable sitio de acción de los anestésicos generales. Esta teoría unitaria de la anestesia prevaleció durante el siglo XIX (3-5).

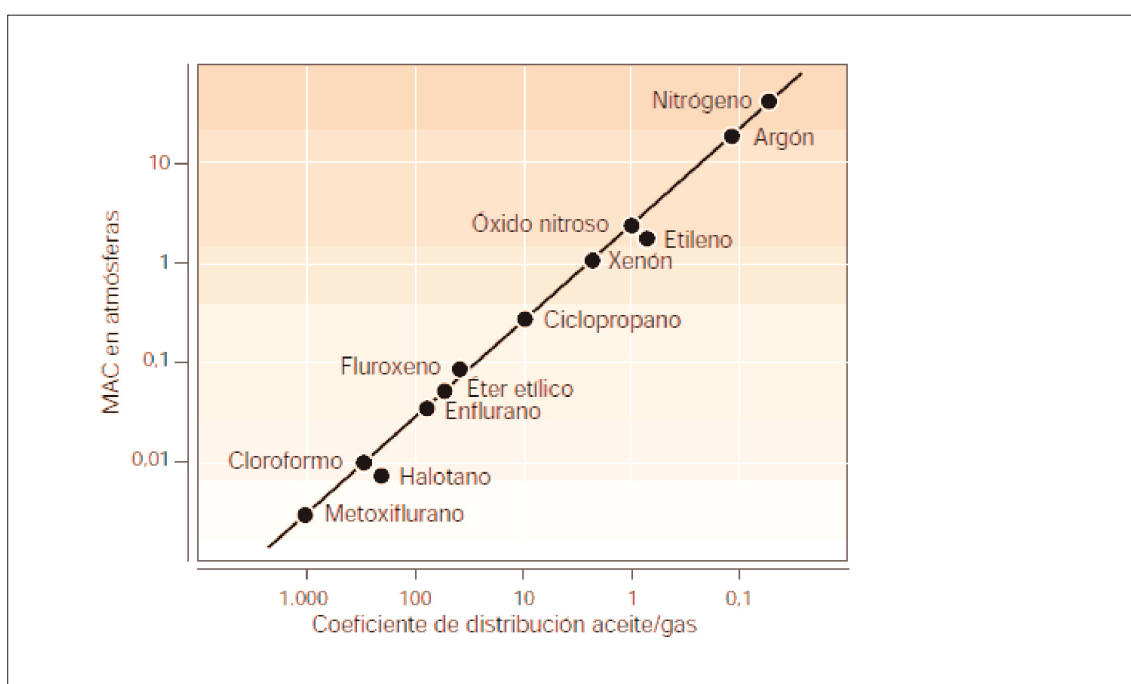


Figura 2: Teoría de Meyer-Overton: la liposolubilidad es inversamente proporcional a la potencia de los anestésicos inhalatorios.

A partir de la década de los ochenta, del siglo XX, la investigación básica experimental realizó importantes avances en el conocimiento de los lugares macroscópicos de acción de los anestésicos inhalatorios y, hoy en día, tenemos un conocimiento más exacto de los mismos (3-6).

La teoría de *Meyer-Overton* y la teoría de acción unitaria en la membrana lipídica, no son aceptadas en la actualidad, debido a las excepciones que se han encontrado en su aplicación. Los esteroisómeros del mismo fármaco anestésico pueden tener distintas acciones y no todas

las alteraciones en la membrana lipídica celular tienen efecto anestésico (por ejemplo, ante cualquier aumento de temperatura aumentaría el efecto anestésico) (7, 8).

Además, esta teoría ignora el denominado efecto *cut-off*. Según este efecto, la longitud de la cadena hidrocarbonada se correlaciona con la lipofilicidad hasta que, por encima de cierta longitud de dicha cadena, desaparecen las propiedades anestésicas.

Más tarde, se demostró la inhibición no competitiva de la enzima soluble *luciferasa* por los anestésicos inhalatorios, que confirmaba la interacción directa de éstos en la función de las proteínas no asociadas a lípidos.

Estas teorías sobre la existencia de sitios específicos de unión de los anestésicos inhalatorios han ido tomando fuerza con el paso de los años. *Franks y Lieb* (4, 9, 10) han descrito en varias revisiones científicas los mecanismos, hasta ahora conocidos, de acción de los anestésicos inhalatorios a nivel proteico.

En la actualidad se sabe que los diferentes componentes del estado anestésico se producen a través de la acción de los fármacos en distintos sitios anatómicos del sistema nervioso central (SNC) (Figura 3). La amnesia y la inconsciencia se producen por un efecto cerebral, pero la inmovilidad en respuesta a un estímulo nociceptivo está facilitada por la acción de los anestésicos inhalatorios sobre la médula espinal. Asimismo, un fármaco puede originar distintos componentes de la anestesia a través de su acción en distintas dianas moleculares.

Los estudios realizados por *Antognini y Rampil* (11, 12) demostraron que la inmovilidad en respuesta a la incisión quirúrgica está ocasionada por la acción del anestésico a nivel de la médula espinal y la inconsciencia se produciría a nivel supraespinal. La demostración de esta acción espinal se realizó al separar la circulación cerebral de la circulación de la médula espinal en animales de experimentación. Los investigadores encontraron que las concentraciones de anestésicos inhalatorios necesarias para producir inmovilidad ante estímulos dolorosos, cuando la circulación medular estaba anulada, eran mucho mayores (11-13). No sólo se ha encontrado diversidad en los lugares de acción de los anestésicos inhalatorios, sino que las concentraciones farmacológicas que se precisan para alcanzar estos efectos varían. La concentración de anestésicos inhalatorios necesaria para producir amnesia e inconsciencia es menor que la necesaria para producir inmovilidad ante un estímulo nociceptivo (14). Además, la acción cerebral de los anestésicos inhalatorios podría estar modulada por su acción espinal, que modifica la información sensitiva ascendente (15, 16) (Figura 3).

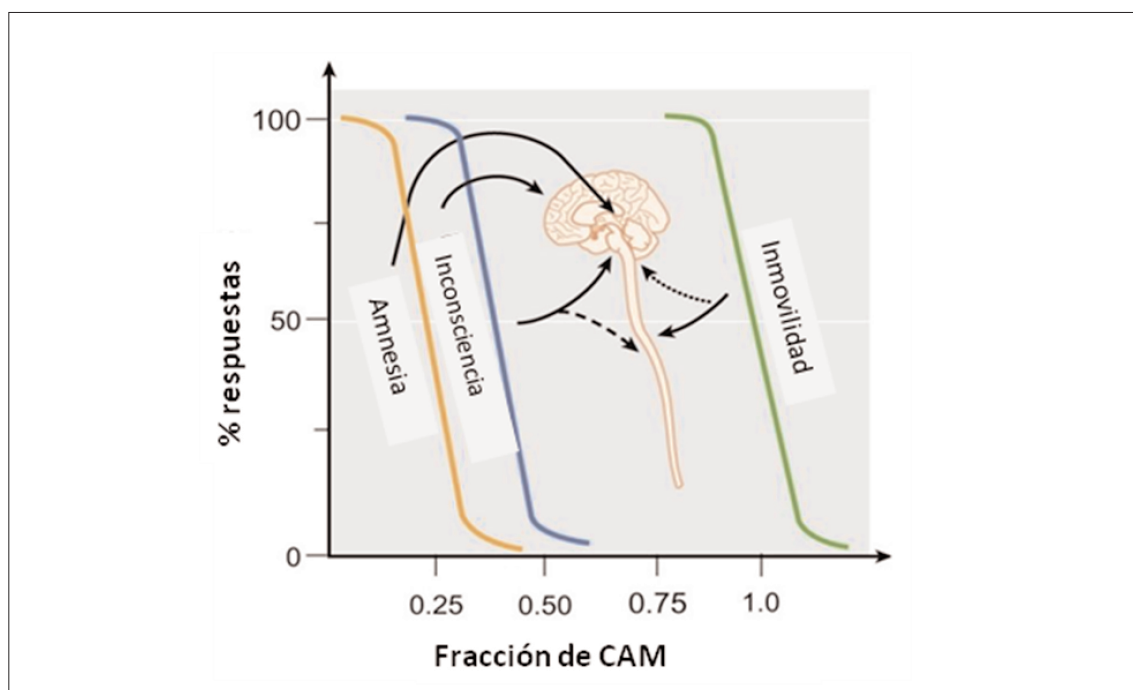


Figura 3: Mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios. Los anestésicos inhalatorios presentan efectos múltiples y distintos sitios de actuación. La amnesia es el efecto más sensible y ocurre por acciones en el hipocampo, amígdala, lóbulo medio-temporal y otras estructuras corticales; la inconsciencia se debe a la acción anestésica en la corteza cerebral, el tálamo y la formación reticular; la inmovilidad se debe a la acción en la médula espinal, aunque pueden existir efectos supraespinales (línea de puntos); las acciones de los anestésicos en la médula espinal interfieren con los impulsos ascendentes desencadenados por la nocicepción y pueden contribuir indirectamente a la inconsciencia y amnesia (línea discontinua). Modificado de Miller 7th Ed.

Los efectos espinales del anestésico inhalatorio sevoflurano han sido estudiados por *Matute et al.* (17, 18). Estos autores observaron que el sevoflurano, a concentraciones clínicamente relevantes, presenta un efecto inmovilizador sobre la médula espinal al menos por dos mecanismos: un efecto inhibitorio sobre el asta dorsal, disminuyendo la transmisión de información excitatoria hacia las motoneuronas y un efecto directo de hiperpolarización de la motoneurona. El sevoflurano además deprime la excitabilidad de la motoneurona, valorada por la onda F, el reflejo H y el índice H / M *in vivo*. Este efecto observado sería además reversible y dependiente de la concentración anestésica. *García-Fernández et al.* (19), basándose en las conclusiones anteriores, estudiaron los efectos de sevoflurano en la medula espinal *in vivo* administrando directamente sevoflurano en el espacio subaracnoideo de perros. Observaron bloqueo motor y sensitivo en las extremidades inferiores, cuya duración, intensidad y extensión dependía de la concentración de sevoflurano administrada, sin afectar al nivel de conciencia del animal. La médula espinal ha adquirido un papel preponderante como lugar de

acción de los anestésicos inhalatorios durante una anestesia general (3, 6) y su probable efecto analgésico ha despertado un gran interés en la práctica clínica.

A pesar de todas estas investigaciones sobre los sitios de acción de los anestésicos inhalatorios, no ha sido aún enunciada una teoría concluyente sobre la acción específica a nivel molecular (3, 6, 10). Entre las causas que dificultan el desarrollo de una teoría general de acción a nivel molecular de los anestésicos inhalatorios estarían: su baja potencia, sus efectos en múltiples receptores al mismo tiempo y la ausencia de antagonistas específicos de estos anestésicos. Esta situación es diferente en los anestésicos intravenosos que presentan una farmacología de unión a receptor más convencional.

Las dianas moleculares de los anestésicos inhalatorios son probablemente los canales iónicos que son proteínas que regulan el flujo de iones a través de la membrana citoplasmática. Estos canales iónicos incluyen a la superfamilia de receptores de neurotransmisores con bucle de cisteína (canales nicotínicos de acetilcolina, de serotonina tipo 3, de ácido-gamma-aminobutírico A (GABA<sub>A</sub>), canales de glicina. y la familia de receptores de glutamato, activada por el *N-metil-D-aspartato* (NMDA) o por el *α-amino-3-hidroxil-5metil-4-ácido isoxazolepropionico* (AMPA). También se unen a los canales iónicos dependientes de voltaje de potasio, sodio y calcio, aunque habitualmente a dosis superiores a las usadas clínicamente.

La teoría más aceptada especifica que los anestésicos aumentan la actividad de los canales post-sinápticos inhibitorios (GABA<sub>A</sub> y glicina) e inhiben la actividad excitatoria sináptica (nicotínicos, serotonina y receptores de glutamato) (3, 6, 20).

### 1.1.1. Potencia Anestésica

La introducción del concepto de concentración alveolar mínima (CAM) como medida estándar y universal de la potencia de los anestésicos inhalatorios ha tenido importantes consecuencias en la clínica y la investigación en anestesia. La CAM se define como “la concentración alveolar mínima de anestésico inhalatorio, en ausencia de otros fármacos, a una atmósfera de presión que produce inmovilidad en el 50 % de los pacientes ante un estímulo quirúrgico” (21, 22). Este concepto es análogo a la concentración efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) de los anestésicos intravenosos. En clínica, esta concentración se expresará como volumen por ciento (vol. %) del fármaco inhalatorio utilizado. De los factores que afectan a la CAM, la edad y el uso de opioides son los más relevantes. De Jon y Eger (23) describieron posteriormente el concepto de CAM 95 de los anestésicos inhalados, calculada a través de las curvas respuesta, que corresponde aproximadamente a 1,3 CAM.



Los diferentes efectos anestésicos, conseguidos a distintas concentraciones alveolares de los fármacos, han desarrollado nuevos conceptos anestésicos que se expresan como múltiplos de la CAM. (Tabla 1).

*Tabla 1. Valores de la CAM de los principales anestésicos inhalatorios. Valores determinados con oxígeno excepto la CAM BAR, adaptada de Torry G (24).*

	<b>N<sub>2</sub>O</b>	<b>HALOTANO</b>	<b>ISOFLURANO</b>	<b>SEVOFLURANO</b>	<b>DESFLURANO</b>
<b>CAM</b>	104	0,78	1,14	2,05	6
<b>CAM awake</b>	64	0,41	0,49	0,62	2,42
<b>CAM 95</b>		0,90	1,63		
<b>CAM IOT</b>		1,46		3,35	
<b>CAM BAR</b>		1,45	1,48	2,52	7,8

*CAM, concentración alveolar mínima; CAM awake: CAM despertar;  
CAM IOT: CAM intubación; CAM BAR: CAM respuesta adrenérgica.*

La CAM *awake* o despertar es la concentración alveolar que impide la respuesta a órdenes verbales en el 50 % de los pacientes. Equivale a 0,3-0,4 CAM e impide la concentración y la memoria (14, 25). La CAM BAR es la concentración que impide la respuesta simpático-adrenérgica al estímulo de la incisión quirúrgica y corresponde 1,45-1,6 CAM (26). También se encuentra en la literatura descrita la CAM intubación y CAM inserción de mascarilla laríngea (24, 27, 28) (Tabla 1).

### 1.1.2 Farmacocinética

Las presiones parciales alveolares de los anestésicos inhalatorios gobiernan las presiones parciales en todos los tejidos corporales. Todas las presiones parciales tienden a aproximarse y llegan a igualarse a la presión parcial alveolar.

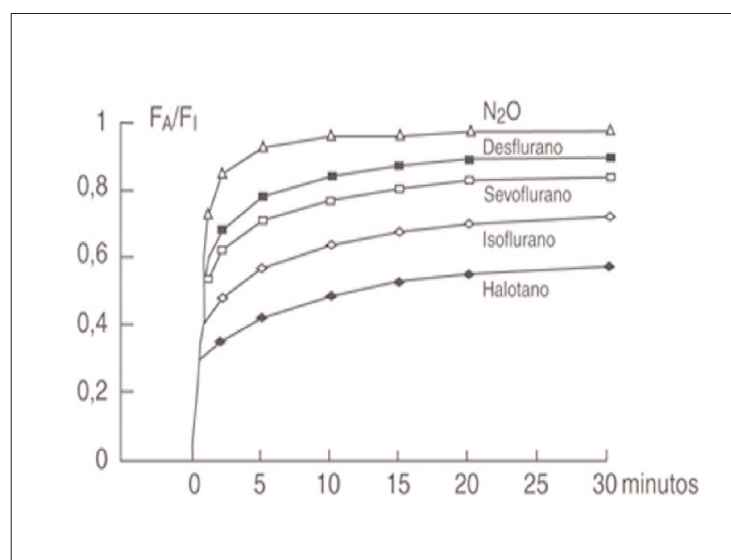
Hay dos factores que determinan la rapidez en que la concentración alveolar de un anestésico (FA) alcanza la concentración inspirada (FI): la concentración inspirada por sí misma y la ventilación alveolar. Un flujo de gas fresco (FGF) elevado permite un control preciso y rápido de la presión parcial inspirada del anestésico. La concentración alveolar del anestésico, a su vez, viene determinada por la captación del anestésico. Esta depende del coeficiente de solubilidad sangre/gas del anestésico inhalatorio, del gasto cardíaco y de la

diferencia de la presión parcial alveolo-venosa (24). La solubilidad se define como la afinidad relativa de un anestésico en dos fases distintas en equilibrio y se expresa como coeficientes de partición (Tabla 2).

*Tabla 2: Características físico-químicas y coeficientes de partición de los principales anestésicos inhalatorios.*

	Presión vapor (mm Hg a 20° C)	Coeficiente de partición sangre/gas	Coeficiente de partición cerebro/sangre	Coeficiente de partición aceite/gas	Metabolismo
<b>Halotano</b>	243	2,3	2,9	224	15-40 %
<b>Isoflurano</b>	250	1,4	2,6	91	0-0,2 %
<b>Enflurano</b>	175	1,8	1,4	97	0-2 %
<b>Sevoflurano</b>	160	0,65	1,7	47	5-8 %
<b>Desflurano</b>	664	0,45	1,3	19	0-0,02 %
<b>N<sub>2</sub>O</b>	gas	0,47	1,1	1,4	0-0,004 %

A mayor coeficiente de partición sangre/gas más soluble es el fármaco y más lento el aumento de la presión parcial en el sitio del efecto, el SNC (Figura 4).



*Figura 4: Cambio de la Fracción FA/FI respecto al tiempo. Los anestésicos de menor solubilidad sangre/gas alcanzan el equilibrio con más rapidez.*

Cuanto mayor es el flujo sanguíneo pulmonar, más anestésico se capta. Ésto disminuye la proporción FA/FI y se enlentece la inducción anestésica.

El coeficiente de partición grasa/sangre determina la potencia anestésica, debido a la mayor afinidad por el sitio efector.

La posterior eliminación de los anestésicos inhalatorios se realiza de manera inversa a la captación y puede verse influenciada por la metabolización, sobre todo en el caso de los anestésicos halotano o metoxiflurano que presentan un metabolismo elevado (Tabla 2).

Este factor no va a influenciar la inducción o despertar de la anestesia si se usa desflurano, isoflurano o sevoflurano, incluso durante periodos prolongados (29, 30).

### 1.1.3 Efectos Cardiovasculares

En la práctica clínica los anestesiólogos prestan mucha atención a los efectos cardiovasculares de los fármacos anestésicos. Los efectos cardiovasculares de los anestésicos inhalatorios, estudiados en voluntarios sanos, incluyen: disminución de la contractilidad miocárdica, de las resistencias vasculares sistémicas y de la precarga, con la subsiguiente reducción en la presión arterial media (PAM) (31, 32). Estos efectos son fármaco y dosis dependientes. Sus mecanismos son complejos y están determinados por la suma de los efectos depresores miocárdicos, de la acción directa vascular y de los cambios en el sistema nervioso autónomo (SNA). Presentan un efecto cronotrópico negativo al disminuir la disponibilidad de  $\text{Ca}^{2+}$  y la sensibilidad del aparato contráctil celular a este ion. El efecto inotrópico negativo también está mediado por inhibición de la corriente de los canales tipo L de  $\text{Ca}^{2+}$  acortando la duración del potencial de acción y también inhiben la ATPasa dependiente  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico. Sólo el halotano abre los canales de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (receptores de ryanodina), vaciándolo de  $\text{Ca}^{2+}$  y reduciendo la excitación dependiente de liberación de este ion. El halotano es principalmente depresor miocárdico, pero isoflurano, desflurano y sevoflurano disminuyen principalmente las resistencias vasculares sistémicas.

Los efectos cardiovasculares, actualmente, son parte del mecanismo cardioprotector demostrado con los anestésicos inhalatorios. Murry *et al.* (33) definieron por primera vez el concepto de preconditionamiento isquémico en 1986. Observaron una disminución en el tamaño del infarto si previamente se había sometido al corazón a breves periodos de isquemia y reperusión. Los anestésicos inhalatorios poseen efectos cardioprotectores por preconditionamiento cardiaco (34-36). Este hecho se atribuye a una reducción de las

demandas miocárdicas de oxígeno necesarias en la contracción cardíaca activa y a la preservación de los procesos celulares, ya que los anestésicos inhalatorios ocasionan un efecto directo inotrópico, lusotrópico y cronotrópico negativo y disminuyen la postcarga del ventrículo izquierdo (36, 37).

Aunque los mecanismos moleculares no se conocen de un modo exacto, en la lesión isquemia-reperfusión están implicadas las citoquinas proinflamatorias, interleuquina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) (38-40).

#### 1.1.4 Sevoflurano

El sevoflurano (*fluoruro-metil-isopropil-éter* o  $[CH (CHF_3)_2-OCH_2F]$ ) es un anestésico inhalatorio (Figura 1). No presenta un olor molesto, ni es irritante, permitiendo su uso para inducción inhalatoria. Presenta una presión de vapor saturada a 20<sup>o</sup> C de 157 mmHg y un punto de ebullición a 760 mmHg de 58,6<sup>o</sup> C, por lo que es un líquido a temperatura y presión ambiente. Su coeficiente de partición sangre-gas es bajo, 0,68. Esta baja solubilidad determina una rápida inducción anestésica, cambios rápidos en la profundidad anestésica tras modificaciones de la concentración administrada y un rápido despertar (41-43). Su principal producto de degradación, en contacto con la cal sodada, es el *pentafluoroisopropenilo fluorometil éter (compuesto A)* que se ha investigado durante muchos años por sus posibles efectos nefrotóxicos, sin evidencias del mismo en la clínica. Presenta la menor proporción de producción de monóxido de carbono de todos los anestésicos inhalatorios utilizados. El metabolismo del sevoflurano se encuentra alrededor del 5 % y no provoca retrasos en el despertar tras su administración en tiempos prolongados (29, 43, 44). La CAM de sevoflurano en adultos es de 2,93 vol.% a los 18 años y disminuye hasta 1,3 vol.% a los 87 años de edad. En niños la CAM es mayor (3,3 vol. % en neonatos, 2,5 vol.% en menores de 1 año y 2 vol.% de 1 a 9 años). La CAM awake es de 0,34 vol. % (5, 32, 41).

#### 1.2 FÁRMACOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los agonistas opioides continúan siendo hasta el momento los mejores analgésicos de los que disponemos. No poseen un “*efecto techo*” para la antinocicepción, pero la presencia de efectos secundarios hace difícil su administración a las dosis requeridas para obtener una analgesia completa. Su efecto analgésico se debe a la activación del sistema opioide endógeno (SOE), el cual es el principal sistema inhibitorio que modula de forma fisiológica

la transmisión nociceptiva en mamíferos. El SOE está compuesto por receptores (receptores opioides) y transmisores (péptidos opioides endógenos), ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, en relación con las vías sensoriales que conducen la información nociceptiva.

Se suele utilizar de forma indistinta los términos *opiáceo* y *opioides*. Sin embargo, en sentido estricto, *opiáceo*, se refiere específicamente a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio (*papaver somniferum*, en griego). El término *opioides*, sin embargo, abarca al conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena, que presenta afinidad por el receptor específico, interactuando con él de manera estereoespecífica y desplazable por el antagonista, naloxona. Este último término es el más utilizado actualmente.

Farmacológicamente los componentes activos del opio son alcaloides, contenidos en él en un número superior a 20. El principal alcaloide del opio es la morfina, descubierto en 1806 por un farmacéutico alemán, *Friedrich W.A. Sertürner*, que lo denominó morfina, en honor a *Morfeo*, el dios griego de los sueños. A mediados del siglo XIX se comenzaron a usar en el ámbito médico diversas preparaciones de alcaloides puros.

La estructura química de la morfina fue la base para el desarrollo de otras moléculas opioides, pues al cambiar las cadenas laterales de la molécula, se puede modificar la interacción del fármaco con el receptor y su potencia (Figura 5) (45).

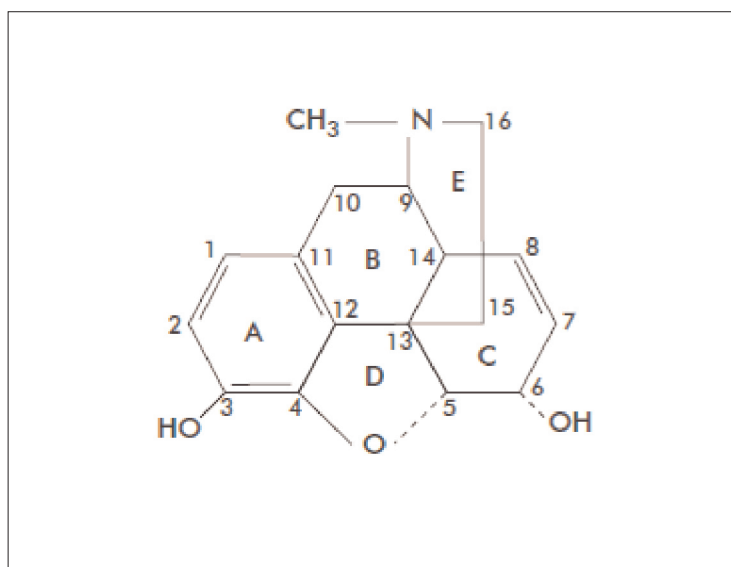


Figura 5: Estructura química de los opioides.

### 1.2.1 Clasificación

Los opioides se clasifican como:

- **Naturales:** morfina, codeína, papaverina y tebaína.
- **Semisintéticos:** heroína, dihidromorfona y derivados tebaína (etorfina, buprenorfina).
- **Sintéticos:**
  - Morfinicos: levorfanol, butorfanol.
  - Difenilpropamínicos: metadona.
  - Benzomorfanos: pentazocina.
  - Fenilpiperidínicos: meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, y remifentanilo.

Los opioides también pueden clasificarse en función de su interacción con los receptores opioides (Tabla 3). Los opioides agonistas puros interaccionan fundamentalmente con los receptores  $\mu$ ; los agonistas-antagonistas son agonistas sobre de los receptores  $\kappa$  y agonistas parciales o antagonistas de los  $\mu$ ; los agonistas parciales poseen menor actividad intrínseca que los agonistas puros, pudiendo comportarse como antagonistas en su presencia; y los antagonistas carecen de actividad intrínseca (5).

*Tabla 3: Clasificación de los opioides según su modo de acción sobre los receptores.*

AGONISTAS PUROS	AGONISTAS/ANTAGONISTAS
Morfina	Nalorfina
Metadona	Pentazocina
Fentanilo	Nalbufina
Codeína	<b>AGONISTAS PARCIALES</b>
Tramadol	Buprenorfina
Dihidrocodeína	<b>ANTAGONISTAS</b>
Oxycodona	Naloxona
Tapentadol	Naltrexona

### 1.2.2 Farmacocinética

La biodisponibilidad de los opioides administrados por vía intravenosa (iv) es prácticamente del 100 %. Los opioides son bases débiles, y cuando están disueltos se disocian, en función del pK y PH de la solución, en su forma ionizada y su forma libre. La fracción libre básica

es la más liposoluble y su paso a través de membranas hacia la biofase es más fácil. Los opioides se unen a las proteínas plasmáticas y la proporción de esa unión va a afectar la biodisponibilidad en el receptor y la rapidez de acción del fármaco. Los opioides por vía intravenosa alcanzan el efecto analgésico máximo rápidamente, pero éste no es muy prolongado (2-3 horas). Este grupo de fármacos, en general, presentan metabolización hepática y excreción renal (45).

La morfina se distribuye con rapidez por todo el organismo, pero debido a su hidrofilia atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica. Se une en un 35 % a la albúmina plasmática. Se elimina el 90 % por metabolización hepática: en su mayor parte lo hace por glucuronización con formación de morfina-3-glucurónido (M-3-G) y morfina-6-glucurónido (M-6-G), por N-desmetilación con formación de normorfina, por sulfatación y por metilación (46). El retraso en la transferencia hasta el sitio efector en farmacocinética se conoce como  $t_{1/2\text{ keO}}$  o vida media de transferencia desde el compartimento central al compartimento efecto, Ce. La morfina presenta una  $t_{1/2\text{ keO}}$  de 1,6 a 3,9 horas en voluntarios sanos y alrededor de 1,7 horas en pacientes postoperados (47). La concentración pico en el Ce es de unos 20 minutos tras una única dosis intravenosa.

En anestesia se utilizan principalmente los opioides de la familia 1,2- y 1,3-diaminas que son fármacos de elevada potencia. A este grupo pertenecen fentanilo, el sufentanilo, el alfentanilo y el remifentanilo.

La cinética del fentanilo sigue un patrón tricompartmental, en el que el compartimento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) y el más periférico, por los tejidos muscular y adiposo. Tras la administración intravenosa penetra con gran rapidez en el sistema nervioso central y enseguida se redistribuye a plasma y tejidos muscular y adiposo, donde se acumula. La analgesia y demás acciones centrales desaparecen en 30 minutos (48). Se metaboliza por N-dealquilación (norfentanilo), por hidrólisis del grupo amida, y por otras hidroxilaciones y conjugaciones. Al administrar dosis elevadas o sucesivas, la semivida de eliminación aumenta, los efectos son más duraderos, e incluso puede haber un acúmulo significativo (Figura 6).

En los años noventa se estudió la influencia de perfusiones intravenosas continuas de fármacos anestésicos (modelos tricompartmentales) utilizados en perfusión intravenosa. En estos trabajos se acuñó el término de “*vida media sensible al contexto*”, donde el contexto se refiere a la duración de la infusión (Figura 6). La vida media sensible al contexto es el tiempo

necesario para que la concentración plasmática disminuya un 50 % tras interrumpir una infusión continua de un fármaco (49).

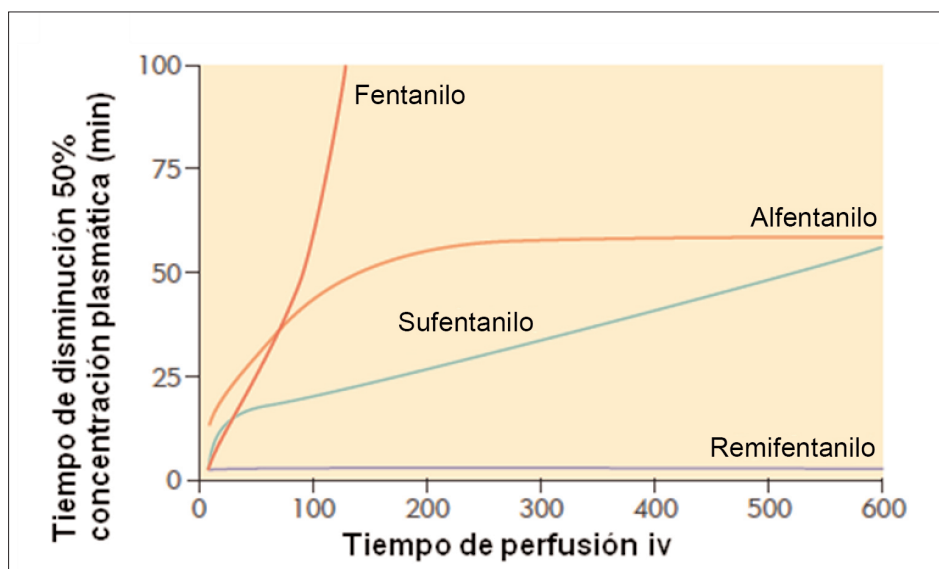


Figura 6: Vida media sensible al contexto de los principales opioides usados en anestesia.

### 1.2.3 Péptidos Opioides Endógenos

Inicialmente se identificaron tres familias distintas de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y presenta una distribución anatómica característica. Los últimos péptidos naturales descubiertos han sido los tetrapéptidos endomorfinas 1 y 2 y la orfanina FQ o nociceptina (tabla 4).

### 1.2.4 Receptores Opioides

En 1973 tres grupos de investigación, trabajando de forma separada con fármacos opioides agonistas y antagonistas radiomarcados, identificaron la familia de los receptores opioides del SNC y periférico en animales y en humanos (50-52). Para intentar armonizar la nomenclatura de los receptores opioides definidos farmacológica y molecularmente, el Comité de Nomenclatura y Clasificación de Receptores de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR), propuso, en 1996, una clasificación de carácter general y homogénea con la de los demás receptores de ligandos endógenos, que se actualizó en el año 2000 (53). Se han clonado cuatro tipos de receptores opioides (Tabla 4 y 5): MOP ( $\mu$ , por afinidad por la morfina), KOP ( $\kappa$ , por su afinidad *ketociclazocina*), DOP ( $\delta$ , descrito en los



*conductos deferentes de ratón*) y NOP (también llamado receptor de *nociceptina/orfanina* (FQ) u *opioid receptor like protein* (ORL1)) (54, 55). El receptor  $\sigma$  (definido así por su afinidad por SKF10047) se clasificó inicialmente como receptor opioide, pero desde que se clonó en 1996, se ha evidenciado que es una proteína transmembrana con afinidad por otras drogas de abuso como la fenciclidina y análogos. Otros receptores, como  $\zeta$ ,  $\lambda$ , o  $\epsilon$ , han sido descritos pero todavía están pendientes de caracterizar.

Tabla 4: Opioides endógenos, afinidad por receptores y lugar de acción.

FAMILIA	PÉPTIDOS NEUROTRANSMISORES	RECEPTORES Y AFINIDAD	ANALGESIA
ENCEFALINAS	Met-encefalina Leu-encefalina	DOP>MOP	Espinal, supraespinal, periférica
ENDORFINAS	B-endorfina	MOP>DOP>>KOP	Supraespinal, periférica
DINORFINAS	Dinorfina A Dinorfina B	KOP>>MOP	Espinal, supraespinal
ENDOMORFINAS	Endomorfina 1 Endomorfina 2	MOP>>KOP	Espinal, supraespinal
ORFANINA FQ	Nociceptina	ORL 1	Espinal, supraespinal

Los receptores opioides presentan varios intrones y procesos de corte y empalme en sitios distintos pueden originar diferentes subtipos de cada receptor. Hay ciertas evidencias farmacológicas de la existencia de estos subtipos de receptores opioides. Sin embargo, se están realizando nuevos estudios para determinar la importancia de estas variantes de empalme (56).

Tabla 5: Receptores opioides, fármacos agonistas y antagonistas y lugares de acción.

	$\mu$ (MOP)	$\delta$ (DOP)	$\kappa$ (KOP)	NOP
<b>Ligando endógeno</b>	$\beta$ -endorfina Endomorfina	Leu-encefalina Met-encefalina	Dinorfina	Nociceptina
<b>Agonista</b>	Morfina Fentanilo DAMGO	DPDPE Deltorfina	Buprenorfina Pentazocina	
<b>Antagonista</b>	Naloxona Naltrexona	Naloxona Naltrindol	Naloxona Nor binaltorfimina	
<b>Localización anatómica</b>	-SNC (tálamo, n. acumbens, locus coeruleus, amígdala, medula espinal, área ventral tegmental, sustancia nigra) -tracto gastrointestinal	-SNC (n. acumbens, n. caudado, putamen, n. pontino, tubérculo olfatorio, amígdala, medula espinal) -tracto gastrointestinal -corazón	-SNC (hipotálamo, n. acumbens, área ventral tegmental, sustancia nigra, tubérculo olfatorio, medula espinal) -corazón	-SNC (corteza, tálamo, amígdala, hipocampo, sustancia gris periacueductal, sustancia nigra, amígdala, medula espinal).

Los receptores opioides pertenecen a la familia de los receptores asociados a proteínas G. Su estructura consiste en un dominio N-terminal extracelular, siete dominios transmembrana y un segmento intracelular C-terminal (Figura 7).

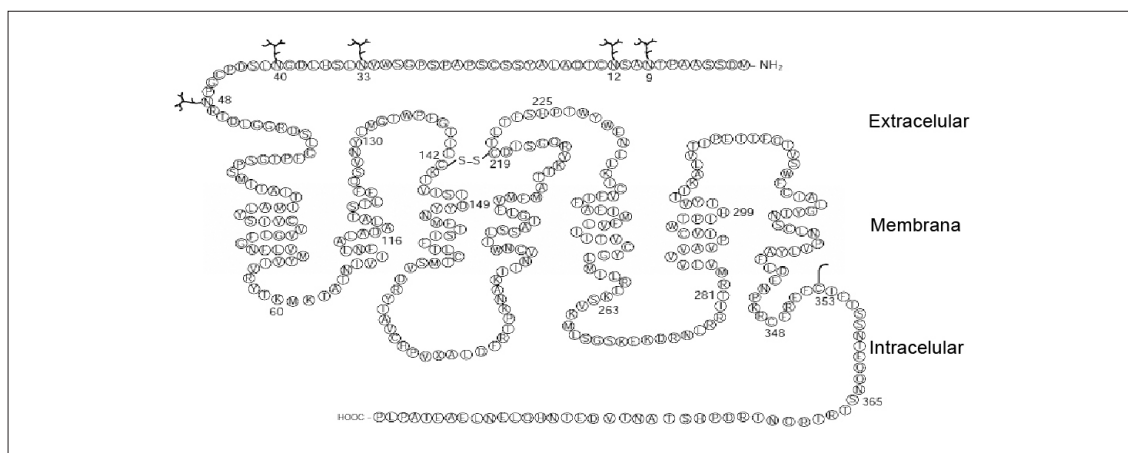


Figura 7: Estructura molecular del receptor opioide humano.

Su activación produce la salida de  $K^+$  de la célula y el cierre de canales de  $Ca^{2+}$  voltaje dependientes que ocasionan la hiperpolarización y disminución de la actividad neuronal. También, por activación de proteínas G, se produce una disminución del AMP (AMPc) y GMP cíclicos (GMPc), la inhibición de las vías de fosforilación oxidativas y la disminución en la síntesis y liberación de neurotransmisores como glutamato y sustancia P a niveles periférico, espinal y supraespinal (Figura 8).

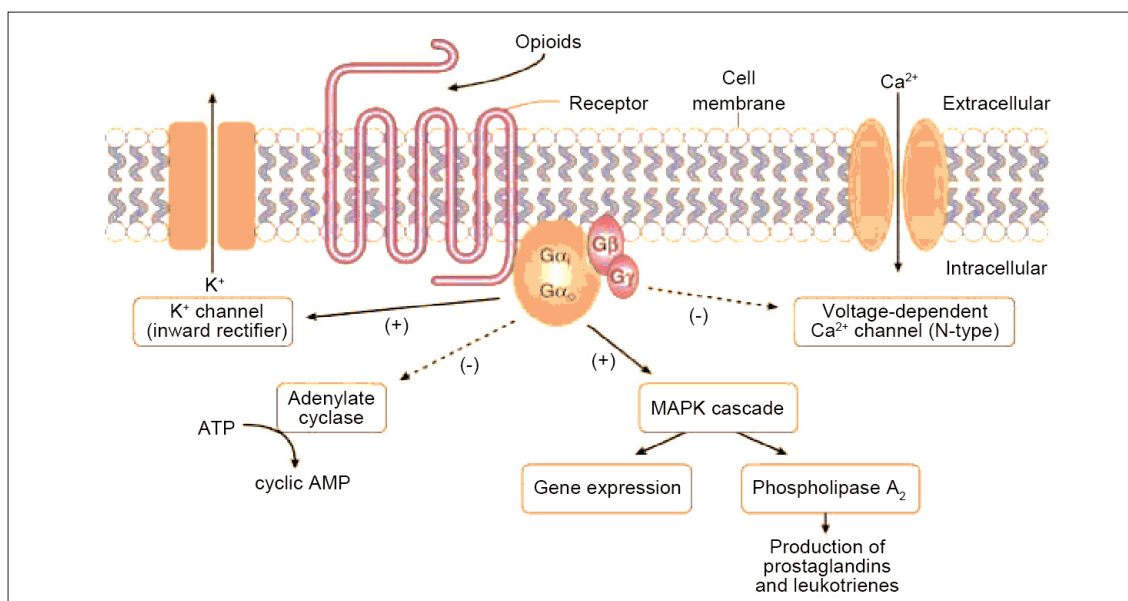


Figura 8: Interacción de opioide y receptor acoplado a proteína G. Adaptado de Miller 7th Ed.

Después de activarse el receptor de opioide, éste es separado de la proteína G y aumenta su afinidad por una proteína llamada *arrestina*. El complejo receptor-arrestina inicia el proceso de endocitosis o la llamada internalización. Después, el receptor será reciclado y transportado a la membrana celular, igual o modificado, o bien será degradado. Como consecuencia de la internalización y re-expresión, el receptor opioide se ve alterado, lo que resulta en el desarrollo de tolerancia. Además, el uso de opioides durante largos periodos de tiempo puede inducir liberación de péptidos con propiedades pro-nociceptivas; los más importantes de ellos son: colecistoquinina (CCK), neuropéptido FF, nociceptina y la dinorfina A (activa receptores NMDA). La activación del receptor NMDA produce aumento del influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  y contribuye al aumento de PKC que fosforila e inactiva el receptor de opioide. La administración de opioides a largo plazo puede producir aumento de los niveles de AMPc, incrementar los niveles de aminoácidos excitatorios NMDA a nivel espinal y los niveles de GABA a nivel supraespinal, en la sustancia gris periacueductal, lo que puede atenuar la respuesta analgésica a los opioides (57, 58).

### 1.2.5 Efectos farmacológicos de los opioides

Los efectos de los opioides incluyen: analgesia, depresión respiratoria, sedación, euforia, vasodilatación, bradicardia, abolición del reflejo de la tos, miosis, hipertonia muscular, estreñimiento, retención urinaria y espasmo biliar (45) (Tabla 6).

*Tabla 6: Principales acciones de los opiáceos.*

ACCIÓN	RECEPTORES	LOCALIZACIÓN
Inhibición del dolor	$\mu$ , $\delta$ , $\kappa$	Asta posterior de medula espinal y centros supraespinales
Depresión respiratoria	$\mu$ , $\delta$	Tronco cerebral: centro respiratorio
Farmacodependencia	$\mu > \kappa$	SNC
Euforia y sedación	$\mu$ ,	SNC
Disforia	$\kappa$	SNC
Miosis	$\mu$ , $\kappa$	SNC
Rigidez muscular	$\mu$	SNC: núcleos basales
Dependencia física	$\mu > \kappa$ , $\delta?$	SNC y SNA

Tabla 6: Principales acciones de los opiáceos. Cont.

<b>Tolerancia</b>	$\mu, \delta, \kappa$	
<b>Motilidad gastrointestinal</b>	$\mu, \delta?$	Sistema nervioso entérico y centros espinales
<b>Motilidad vesical</b>	$\mu$	SNA Y CENTROS ESPINALES
<b>Diuresis</b>		
-Inhibición	$\mu$	Hipotálamo/hipófisis
-Estimulación	$\kappa$	¿Riñón?
<b>Bradicardia</b>	$\mu > \delta = \kappa$	Tronco cerebral
<b>Hipotensión</b>	$\delta = \kappa > \mu$	SNA y tronco cerebral
<b>Acciones endocrinológicas</b>		Hipotálamo/hipófisis
-liberación de PRL	$\mu$	
- liberación de GH	$\delta > \mu$	
- liberación de ACTH	$\mu, \kappa$	
- liberación de ADH	$\kappa$	
- liberación de LH	$\mu, \delta$	

#### 1.2.5.1 EFECTO ANALGÉSICO

La analgesia es la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva al dolor. Los opioides son los analgésicos más efectivos disponibles, por su acción supraespinal, espinal y periférica. Tradicionalmente se consideran efectivos contra el dolor visceral o quemante, menos efectivos en el dolor agudo lancinante y todavía menos efectivos en el dolor neuropático.

El nivel de antinocicepción producido por un opioide está determinado por la intensidad del estímulo y la eficacia intrínseca del fármaco. Existe mucha variabilidad interindividual en la dosificación de estos fármacos. La dosificación intraoperatoria se basa en la estabilización de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la abolición del movimiento ante los estímulos quirúrgicos intraoperatorios.

El potencial anestésico de los opioides se estudió determinando la modificación de la CAM de los anestésicos inhalatorios cuando se asocian ambos fármacos (59-61). La CAM del

sevoflurano disminuye un 61 %, si se añade fentanilo (3 ng/ml) con efecto techo en la disminución de la CAM cuando se alcanza una concentración de fentanilo de 6 ng/ml. La CAM BAR también disminuye con el aumento de las concentraciones de fentanilo en plasma y, aunque al principio la reducción es marcada, tiene efecto techo (Figura 9). La CAM despertar no se modifica por el aumento de concentración de opioide. La reducción de la CAM presenta un patrón independientemente del tipo de opioide utilizado (61).

La potencia analgésica relativa de los distintos opioides (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, y remifentanilo) se ha determinado basándose en la reducción de la CAM como 1:12:0,0625:1,2 respectivamente (5, 62).

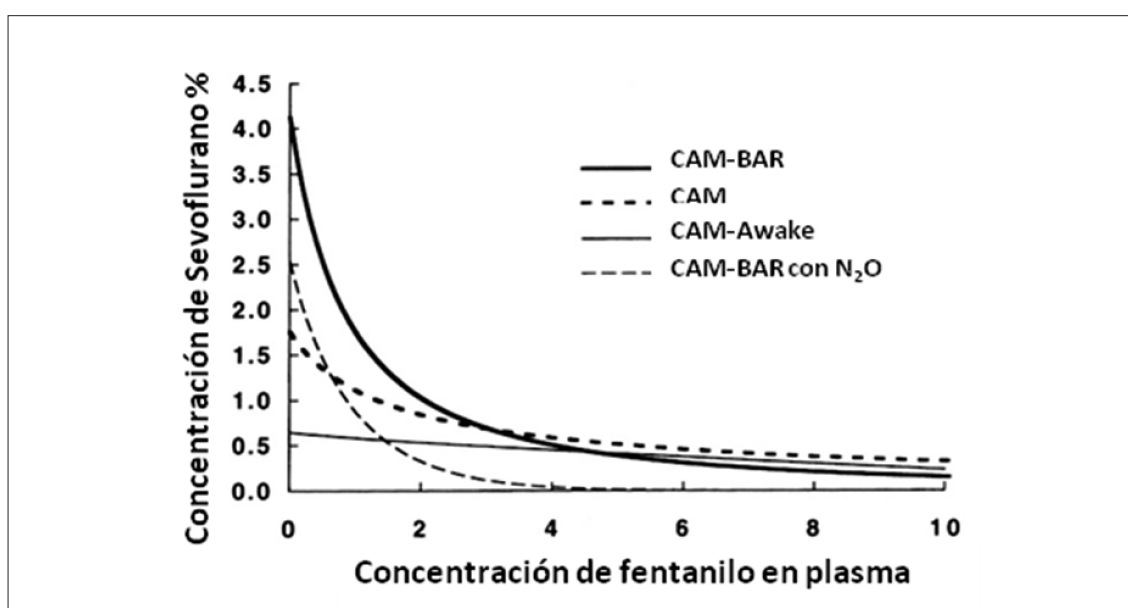


Figura 9: Efecto del aumento de la concentración de fentanilo en la CAM del sevoflurano. CAM, concentración alveolar mínima; CAM awake: CAM despertar; CAM BAR: CAM respuesta adrenérgica. Adaptada de Katoh 1998 (60).

#### 1.2.5.2 EFECTOS CARDIOVASCULARES

Las principales áreas del tallo cerebral que integran la respuesta cardiovascular y mantienen la homeostasis son: los núcleos solitario, dorsal del vago, ambiguo y el parabraquial y las neuronas que contienen encefalina. Los receptores opioides se encuentran distribuidos por todas estas regiones. El núcleo solitario y el parabraquial además, son fundamentales para la secreción hormona antidiurética (ADH o también denominada arginina-vasopresina) (5).

En la aurícula humana predominan los receptores opioides  $\delta$  y  $\mu$  (63). A dosis clínicas los

opioides no producen depresión miocárdica ni predisponen al desarrollo de arritmias, pero inducen vasodilatación, disminuyen las resistencias sistémicas e inhiben las respuestas de los barorreceptores. La dilatación venosa y arteriolar periférica producida por los opioides está mediada por varios mecanismos. En enfermos coronarios, la morfina intravenosa disminuye el consumo de oxígeno, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y el trabajo cardíaco, pero su efecto sobre el índice cardíaco es poco significativo.

Los opioides tienen efecto cardioprotector y pueden producir pre-acondicionamiento isquémico (64). Este efecto está mediado por los receptores  $\delta$  y su efecto en los canales  $K_{ATP}$  de las mitocondrias de los miocitos cardíacos (65-67). Recientemente se ha sugerido que la activación de los receptores  $\sigma$  y  $\kappa$  pueden tener efectos antiarrítmicos durante y después de períodos de isquemia. A pesar de que, en general, estos fármacos se caracterizan por su estabilidad hemodinámica, la elección del opioide puede afectar el perfil hemodinámico perioperatorio (64).

Los opioides disminuyen el tono simpático, aumentan el tono parasimpático y pueden producir bradicardia por estímulo del núcleo central del vago. En pacientes hipovolémicos o que dependen de catecolaminas endógenas o exógenas para mantener la función cardiovascular, la administración de opioides predisponen a hipotensión.

### 1.2.6 Remifentanilo

El remifentanilo fue administrado por primera vez en humanos en 1990 y su comercialización no tuvo lugar hasta 1996.

El remifentanilo es una 4 anilidopiperidina, base débil (pKa de 7,1), muy liposoluble (coeficiente de partición octanol/agua de 19,9) y con una alta unión a proteínas (más de un 70 %). Presenta una farmacocinética lineal multicompartmental, con una vida media  $\alpha$  de 0,5-1,5 minutos, un volumen de distribución de 0,06-0,08 l/kg y un aclaramiento de 30-40 ml/kg/min (68). Su potencia es similar a la del fentanilo y 60 veces superior a la de alfentanilo. Se antagoniza competitivamente por naloxona.

El remifentanilo, aunque está emparentado con el fentanilo, presenta una estructura única con uniones ésteres. Por eso, es susceptible de hidrólisis por esterasas no específicas que producen un rápido metabolismo y cese de acción tras una infusión. No es sustrato de la pseudocolinesterasa y por tanto no se afecta en aquellas personas con déficit de esta enzima. Sus metabolitos son inactivos y no presenta problemas de acúmulo en los pacientes con insuficiencia renal.

Su vida media sensible al contexto es de 3-5 minutos y menor de 15 minutos para un descenso del 80 % en la concentración plasmática (Figura 6) (48). Su corta duración de acción hace que su uso requiera perfusión iv en un rango de 0,1-1  $\mu\text{g/kg/min}$ . La concentración plasmática efectiva del remifentanilo para atenuar la respuesta ante los estímulos dolorosos es de 3-6 ng/ml. Según los modelos farmacocinéticos de *Minto*, para alcanzar una concentración diana de 2 ng/mL, es necesario administrar un bolo de 0,5-1 mcg/kg/min y una perfusión de 0,06-0,1 mcg/kg/min (5, 69). También es capaz de suprimir las respuestas adrenérgicas ante estímulos nociceptivos y permite un rápido y predecible despertar.

Las respuestas hemodinámicas con remifentanilo estudiadas incluyen disminución de la presión arterial, del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares sistémicas. Sus efectos cardiovasculares sobre la frecuencia cardiaca y tensión arterial no aparecen a dosis menores de 2  $\mu\text{g/kg/min}$  (68, 70, 71). Existen casos clínicos que alertan sobre el posible desarrollo de bradicardia asociado en ocasiones a su administración (72, 73). Los estudios electrofisiológicos del efecto del remifentanilo en el tejido de conducción se han llevado a cabo en animales de experimentación. En éstos se concluye que asociado a propofol en dosis clínicas habituales, produce depresión del nodo sinoauricular y auriculo-ventricular, así como prolongación de la refractariedad del ventrículo (74).

El efecto cardioprotector del preacondicionamiento cardiaco con remifentanilo es dosis dependiente y puede ser abolido por la administración sistémica de antagonistas de receptores opiáceos  $\kappa$ ,  $\delta$  y  $\mu$ . Ésto indica que los tres tipos de receptores están involucrados en el mecanismo de cardioprotección del pre-acondicionamiento de este fármaco (37, 75).

### 1.3 MONITORIZACIÓN DE LOS EFECTOS HIPNÓTICOS EN ANESTESIA

En las primeras épocas de la práctica anestésica, la profundidad de la hipnosis se evaluaba solo por parámetros clínicos, entre los cuales el movimiento, la taquicardia y la hipertensión eran los más importantes.

Las recomendaciones más recientes de la *American Society of Anesthesiologists* aconsejan la utilización de monitores de profundidad anestésica en pacientes de riesgo y en los que el anestesiólogo considere necesario su uso, con el fin de disminuir la incidencia de despertar intraoperatorio (76-78).

### 1.3.1 Fundamentos de la Monitorización Electroencefalográfica en Anestesia

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica de las neuronas piramidales de la corteza. Esta actividad eléctrica atraviesa los tejidos hasta la piel y es recogida por los electrodos. Tras un proceso de filtrado para eliminar los artefactos y de amplificación, la señal se representa de forma gráfica en forma de ondas.

En el EEG clásico, los electrodos se colocan en un orden preestablecido, según un sistema internacional denominado 10/20. Las ondas registradas se caracterizan por su frecuencia en hercios (Hz), por su amplitud en microvoltios, ( $\mu\text{V}$ ) y por su fase (decalaje de inicio de cada tren de ondas respecto al punto de ángulo cero). Las ondas normales del EEG presenta una pequeña amplitud (20-200  $\mu\text{V}$ ) y una frecuencia variable (0-50 Hz).

Tradicionalmente, las ondas se clasifican atendiendo a su frecuencia:

- Ondas  $\beta$  (beta): 13-45 Hz: ondas de pequeño voltaje. Paciente en estado de vigilia con los ojos abiertos.
- Ondas  $\alpha$  (alfa): 8-13 Hz: pacientes despiertos con los ojos cerrados.
- Ondas  $\theta$  (theta): 4-7 Hz: paciente somnoliento o sedado.
- Ondas  $\delta$  (delta): 0,5-4 Hz: sueño profundo (fisiológico o inducido por fármacos).

El estado de vigilia se caracteriza por un registro en el que predominan ondas rápidas (de alta frecuencia) y de pequeño voltaje (ondas  $\alpha$  y  $\beta$ ). El paso a un estado de hipnosis profunda va transformando el EEG en ondas cada vez más lentas (menor frecuencia) y de mayor amplitud (mayor altura) (ondas  $\theta$  y  $\delta$ ).

Otro patrón típico relacionado con la hipnosis y la profundidad anestésica son los complejos “ráfaga-supresión” (*burst-suppression*), que aparecen por disminución del metabolismo cerebral (secundario a isquemia o a concentraciones altas de anestésicos). Se muestran como ráfagas de ondas de gran amplitud, seguidas de periodos de silencio eléctrico. Si profundizamos la anestesia, podremos encontrarnos un registro isoelectrico (EEG plano), que coincide con el que aparece con la hipotermia profunda o la muerte cerebral.

### 1.3.2 Monitores de Profundidad Anestésica

Los monitores de profundidad anestésica son aparatos que recogen la actividad eléctrica cerebral espontánea, o evocada por estímulos. Tras amplificar la señal, eliminar interferencias y convertir los datos analógicos en digitales, se aplican diferentes algoritmos matemáticos a



los datos obtenidos de la actividad eléctrica cerebral para generar un índice simple. Este índice representa la progresión de los estados clínicos de consciencia pasando por la sedación y grados crecientes de profundidad anestésica. El valor 0 se corresponde con un EEG isoelectrico o con ausencia de actividad evocada.

La tecnología BIS es la mejor documentada en la literatura científica, haciendo que sea el estándar de comparación con otros dispositivos (Figura 10).

Este dispositivo convierte un canal único del EEG frontal en un dígito (índice biespectral) con valores entre 0 y 100. Valora el EEG en el dominio temporal (periodos de supresión y casi-supresión) y en el dominio de la frecuencia (potencia espectral y análisis biespectral) a través de un análisis multivariante, derivado de una base de datos de más de 1.500 anestésias. Los valores del índice biespectral entre 40 y 65 se consideran como un nivel de anestesia adecuado, con baja probabilidad de recuerdo (79, 80).

Los monitores de hipnosis son una herramienta útil para una correcta dosificación de los anestésicos, disminuir el consumo de anestésicos y acelerar el tiempo de despertar. La valoración de la profundidad anestésica durante un procedimiento nos indicaría que ante valores de hipnosis adecuados las respuestas clínicas ante los estímulos quirúrgicos se deben a nocicepción.



*Figura 10: Monitor de Hipnosis BIS 2000, Aspect®.*

En la actualidad se están desarrollando nuevos monitores que evalúan la hipnosis y la necesidad de analgesia suplementaria. Estos monitores se basan en que la variación de la frecuencia cardíaca se correlaciona con el estado nociceptivo del paciente. La variación de la frecuencia cardíaca está mediada por cambios en el balance de la actividad simpática/parasimpática en el nodo sinoauricular cardíaco. El estrés en los pacientes ocasiona descenso en la variabilidad de la frecuencia cardíaca por descenso del tono vagal durante agresiones al organismo (81). Se están buscando métodos fiables de determinación de la nocicepción e hipnosis intraoperatoria para actuar de la forma más adecuada posible durante el intraoperatorio.

## **2.- RESPUESTA HEMODINÁMICA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO**

La analgesia se considera un componente de la anestesia. Permite evitar las respuestas simpáticas y motoras desencadenadas ante el estímulo quirúrgico y atenuar las respuestas inflamatorias (2, 12, 13, 76). Para obtener analgesia durante la anestesia tradicionalmente empleamos la acción supraespinal y espinal de los opioides o la acción espinal y en los nervios periféricos de los anestésicos locales. Desde los años 90 se estudian otros métodos de interrupción de la nocicepción. Las concentraciones próximas a la CAM BAR de anestésicos como el halotano o el isoflurano tienen efectos en el sistema cardiovascular (82, 83), por eso se consideró que el control de la respuesta hemodinámica por los anestésicos inhalatorios se debía únicamente a su acción depresora del sistema cardiovascular (84, 85). Sin embargo, actualmente se estima que el control de la respuesta hemodinámica es una combinación del efecto del anestésico en el sistema cardiovascular junto con la inhibición de los impulsos en la médula espinal (11) o en centros subcorticales (86).

En un paciente que está bajo los efectos de una anestesia general quizás es incorrecto hablar de “efecto analgésico” si consideramos que la sensación dolorosa precisa del estado consciente (87). Para valorar la nocicepción en un paciente anestesiado, está aceptado guiarse por el reflejo pupilar y por las oscilaciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (88, 89).

En 2002 se llevó a cabo un estudio clínico para valorar el control de la respuesta hemodinámica ante un estímulo quirúrgico sevoflurano o con remifentanilo (90). Estos fármacos se usaron para evaluar los posibles efectos de dichos anestésicos sobre el reflejo simpático asociado a la nocicepción durante la anestesia. Se observó en este estudio un 15 % de elevación de los valores de PAM como respuesta clínicamente significativa para tomar medidas de corrección.

Se escogieron dos fármacos anestésicos (sevoflurano y remifentanilo) cuyas características farmacocinéticas similares hacen que puedan considerarse como fármacos dinámicos, pudiendo ser administrados en forma de bolos para el control hemodinámico intraoperatorio. Para alcanzar una concentración determinada de anestésico inhalatorio en el compartimiento efecto o biofase, sin alterar la normocapnia del paciente, se puede aumentar su concentración inspirada del fármaco o aumentar el FGF (5, 44, 91). El bolo inhalatorio de sevoflurano aplicado en este estudio, utilizado tanto en la inducción de la anestesia, como en el mantenimiento, es una adaptación del concepto clásico de sobrepresión (44). Definimos el “bolo inhalatorio” como la utilización dinámica del vaporizador y del FGF para controlar las respuestas hemodinámicas de estrés ocasionadas en una intervención quirúrgica. Aunque existe un retraso entre la variación del dial del vaporizador y el inicio del efecto clínico deseado, el bolo inhalatorio minimiza la histéresis (92-94). Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del sevoflurano permiten aumentar su concentración de forma rápida y segura, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la anestesia, sin retraso en el despertar posteriormente (29, 30, 95).

La farmacocinética especial del remifentanilo lo convierte asimismo en un fármaco muy versátil para el control hemodinámico durante el estrés quirúrgico (68).

Las conclusiones de este estudio en relación al control de la respuesta hemodinámica con sevoflurano describieron que el sevoflurano mostró una eficacia incluso mayor que un fármaco opioide en el control de la respuesta hemodinámica. Esta acción no sólo estaría mediada por una depresión cardiovascular, sino por la modulación de los impulsos en la médula espinal (59, 60).

### **3.- RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INMUNOLÓGICA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO**

Los procedimientos quirúrgicos antes del descubrimiento de la anestesia eran necesariamente de corta duración. Históricamente las intervenciones que se prolongaban más de veinte minutos ocasionaban, casi con toda seguridad, el fallecimiento del paciente. El estrés asociado a estímulos dolorosos tan intensos provocaba el agotamiento de las reservas del paciente y su posterior fallecimiento. Tras el descubrimiento de la anestesia general en 1846, pudo llevarse a cabo el primer procedimiento quirúrgico mayor abdominal. *T. Billroth* (1829-1894) realizó la primera gastrectomía en un paciente anestesiado con cloroformo en enero de 1881. La idea de que la reducción del estrés perioperatorio podría tener un efecto

beneficioso en la recuperación de los pacientes fue liderada por *G.W. Crile* (1864-1943), cirujano jefe de la *Cleveland Clinic* de EEUU, a comienzos del siglo XX. Este cirujano infiltraba los tejidos de los pacientes con el anestésico local procaína antes de realizar la incisión y los mantenía anestesiados administrando óxido nitroso más oxígeno. Sus resultados quedaron recogidos en su libro, *Anoci-Association*, publicado en 1914. Posteriormente *H. Cushing* (1869-1939), realizó bloqueos anestésicos regionales antes de la educación de la anestesia, realizada con éter, para intentar mejorar el curso postoperatorio de los pacientes. Este neurocirujano fue, asimismo, el primero que introdujo el control de la tensión arterial durante el perioperatorio.

*M. Roizen*, en 1981, observó que durante la anestesia general, incluso a concentraciones que evitaban el movimiento, no se prevenía el estímulo de la actividad simpática en respuesta a la incisión quirúrgica. La inestabilidad hemodinámica no suscitó gran interés hasta que se iniciaron los procedimientos en pacientes con cardiopatía isquémica.

Durante los últimos 40 años, diversas publicaciones científicas han intentado determinar los marcadores de estrés durante y después de la cirugía. Durante la cirugía mayor en pacientes anestesiados con anestésicos inhalatorios, con o sin opioides, aumentan los niveles de hormonas catabólicas en el postoperatorio (96-99). Se observan elevaciones significativas de catecolaminas, hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH), cortisol, ADH, y hormona de crecimiento.

### 3.1 RESPUESTA FISIOLÓGICA AL ESTRÉS

El cuerpo humano se adapta a múltiples situaciones de estrés a través de complicados mecanismos diseñados para identificar, responder y neutralizar los eventos tanto internos (infección) como externos (temperaturas extremas) que alteran o amenazan la homeostasis. La respuesta integrada de los sistemas hemodinámico, metabólico, del comportamiento e inmunológico, permiten una readaptación del huésped a la agresión, que se conoce como respuesta al estrés. Ésta se desarrolla para frenar la lesión, facilitar la reparación tisular y asegurar la supervivencia del individuo. Sin embargo, aunque esta respuesta fue considerada como favorable, como mecanismo de defensa, hoy su significado es incierto. Una excesiva respuesta al estrés puede influir en la mala evolución postoperatoria de los pacientes y derivar en alteraciones en la cicatrización, en una mayor incidencia de infecciones, en la aparición de fracaso multiorgánico e incluso en la diseminación de los tumores.

Muchos factores influyen en la respuesta ante un estímulo quirúrgico: factores psicológicos (miedo, angustia, ansiedad); estímulos nerviosos aferentes (dolor); técnicas anestésicas empleadas; tipo de agresión quirúrgica (cirugía poco invasiva o cirugía mayor); patologías coexistentes (acidosis, hemorragia, hipotermia, infección).

### 3.1.1 Fases de la respuesta al estrés quirúrgico

La respuesta al estrés, descrita por *Sir David Cuthbertson* en 1942, presenta tres fases (100): La primera fase, denominada *ebb* (bajada en español) o de *shock*, representa la respuesta coordinada del organismo encaminada a la supervivencia inmediata. En esta fase se observa vasoconstricción periférica importante, hipoperfusión y redistribución del flujo sanguíneo y de los sustratos energéticos hacia órganos vitales. También se reduce el gasto energético basal, a pesar de la movilización, y liberación de sustratos a los órganos vitales.

Clásicamente se considera que este periodo sólo dura 24 horas y finaliza con la reversión del estímulo inicial. Sin embargo, hoy sabemos que el shock puede ser una entidad tratable y que su duración puede limitarse.

La segunda fase, denominada *hipermetabólica* o *flow*, es proporcional al grado de agresión inicial. En ella hay un aumento del catabolismo, hipermetabolismo, hiperglucemia y respuesta inflamatoria. Este proceso catabólico requiere un aumento de flujo sanguíneo hacia los músculos, el hígado y las áreas lesionadas.

El aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco van a conllevar un aumento del consumo miocárdico de oxígeno necesarios para redistribuir los sustratos y el oxígeno a los órganos lesionados. Si no se desarrollan complicaciones, la fase catabólica se extingue en 4-5 días tras la agresión.

En la tercera fase se produce de nuevo una transición del catabolismo al anabolismo. Esta fase puede durar hasta meses y facilita la reparación de las lesiones y el retorno a un entorno metabólico normal.

La actual mejoría en la supervivencia tras una lesión y los cambios en los procedimientos quirúrgicos y en las técnicas anestésicas, han modificado este esquema clásico.

### 3.1.2 Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

Una situación de estrés implica la interacción y suma de estímulos aferentes de muy diversa índole que deben ser integrados en el SNC. Éstos originan una respuesta humoral que es

directamente proporcional a la intensidad del estímulo (101). Muchos de los cambios que se producen para mantener la homeostasis están controlados por el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA). Los impulsos nerviosos aferentes estimulan la secreción de factores hipotalámicos liberadores, que a su vez estimulan la hipófisis. Los tejidos lesionados además liberan electrolitos y mediadores químicos (potasio, bradiquinina, prostaglandinas, sustancia P e histamina) cuya acción sinérgica desencadena la respuesta inflamatoria, en la que, además, juegan un papel muy importante las citoquinas proinflamatorias ( $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 y la IL-6) (Figura 11) (5).

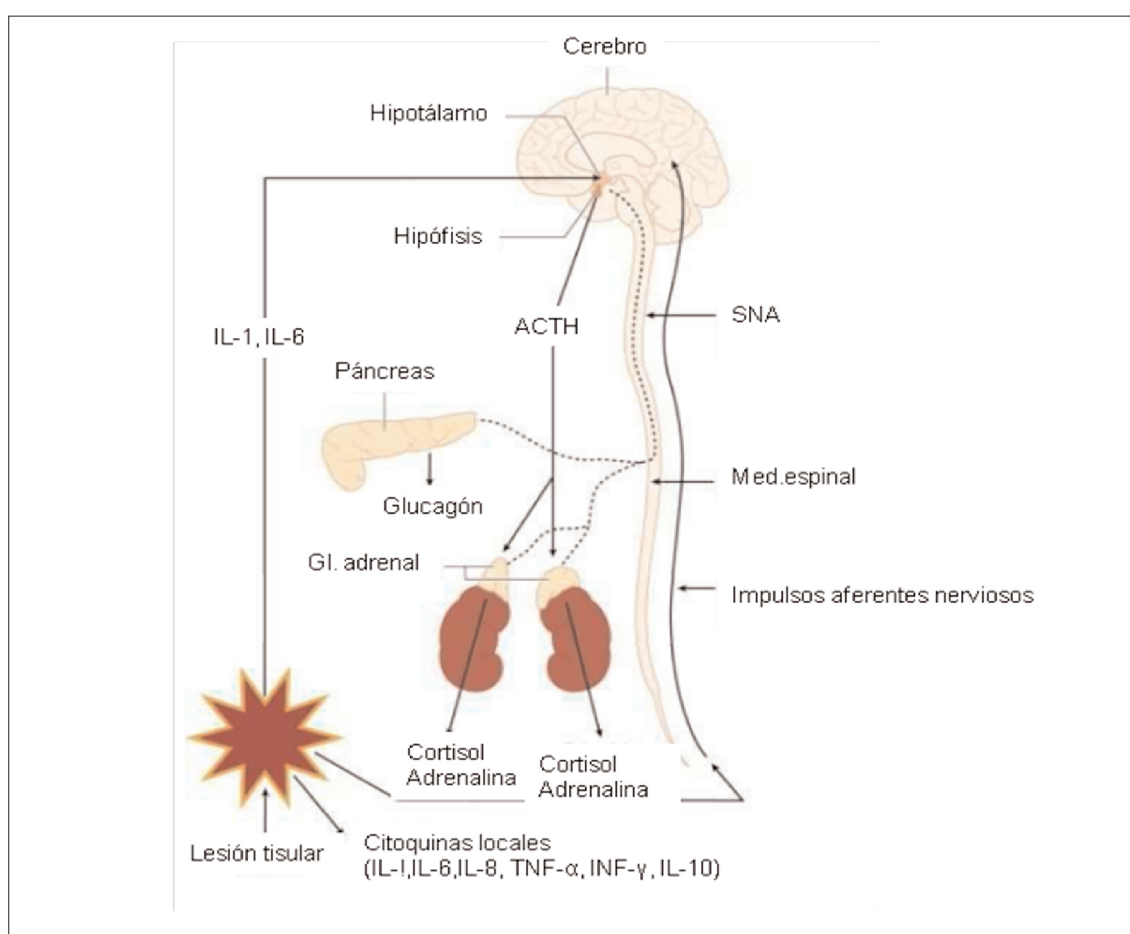


Figura 11: Mecanismos de la respuesta al estrés. ACTH: corticotropina; SNA: sistema nervioso autónomo; Modificado de Miller 7th Ed.

El núcleo paraventricular del hipotálamo controla la producción del factor liberador de corticotropina (CRF), ADH y oxitocina. Los axones de las células de este núcleo alcanzan la eminencia media y establecen contacto con el sistema portal hipofisario, actuando como potentes factores liberadores de ACTH. Las neuronas del núcleo magnocelular secretan ADH

en el sistema portal hipofisario y en la hipófisis posterior. El CRF actúa sinérgicamente con la ADH estimulando la secreción del péptido precursor pro-opiomelancortina (POMC) por la hipófisis. La POMC posteriormente se escinde en: ACTH,  $\beta$ -endorfina y hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH), conectando en este punto el sistema de opioides endógenos con el eje HHA.

La liberación de  $\beta$ -endorfina aumenta como parte de la cascada inflamatoria tras un estímulo nociceptivo. Este péptido regula varias funciones hipotalámicas, incluyendo la reproducción, la temperatura, la función cardiovascular, respiratoria y otras funciones centrales como la percepción del dolor y el ánimo.

La ACTH hipofisaria estimula las células de la zona fasciculada de la corteza adrenal para que secreten cortisol. La secreción basal de cortisol presenta un pico de aparición en las primeras horas de la mañana. Esta hormona produce una serie de cambios fisiológicos que incluyen: mayor suministro de sustratos energéticos, estímulo de la función inmune, alteración de la conducta y de las funciones reproductivas, disminución del apetito y aumento de la perfusión cerebral y de la utilización de glucosa por las células del SNC para facilitar la atención. Los corticoides poseen un sistema de retroalimentación negativa. Esta autorregulación tiene una función protectora fisiológica para evitar que se generen respuestas de defensa exageradas activadas por el estrés. Durante el estrés físico las concentraciones de cortisol se duplican o triplican y se altera su ritmo circadiano de secreción. La magnitud y duración del aumento de ACTH y cortisol en el intraoperatorio y postoperatorio se correlaciona con el grado de agresión quirúrgica. El cortisol puede permanecer elevado hasta dos semanas después de la lesión inicial (100, 101).

En el plasma el cortisol se encuentra unido a la globulina de unión a cortisol (CBG) en un 80 % y en un 10 % a albumina; el resto es biológicamente activo. Tras una cirugía mayor el cortisol plasmático aumenta alrededor del 55 % y la CBG disminuye un 30%. Esta reducción se debe a la inhibición de la producción mediada por la IL-6 y al aumento de su degradación por la esterasa liberada de los neutrófilos (102).

La ADH tiene funciones reguladoras sobre el CRF, la aldosterona y el cortisol. La regulación de la liberación de la ADH es compleja y sus concentraciones plasmáticas normales son menores de 4 pg/ml. Responde principalmente a cambios en la osmolaridad plasmática y a hipotensión y su secreción se estimula cuando los barorreceptores detectan un descenso de la presión arterial mayor de un 10 %. Entonces, sus niveles pueden aumentar hasta diez veces para intentar restaurar tensión normal (103). La liberación de ADH es asimismo

sensible a otros estímulos aferentes como dolor, estrés, náuseas, hipoxia, estímulos faríngeos y torácicos y otros mediadores químicos.

Esta hormona actúa sobre receptores ligados a proteínas G que se clasifican como V1, V2 y V3 (este último antes denominado V1b).

Los receptores V1 se encuentran principalmente en el músculo liso vascular de la circulación sistémica, esplácnica, renal y coronaria y su acción es principalmente vasoconstrictora.

Los V2 median los efectos antidiuréticos renales y por último los V3 se encuentran en la hipófisis anterior y su principal función es estimular la liberación de ACTH. También aumentan el factor VIII y el Factor de Von Willebrand. Los receptores V3 además están distribuidos en todo el sistema nervioso central, pero su función no ha sido aún aclarada.

Pueden influir en la termorregulación, la memoria y el conocimiento, y en ciertas alteraciones del comportamiento. Las concentraciones plasmáticas de ADH aumentan tras el inicio de la cirugía y pueden mantenerse elevadas durante días. La magnitud y la duración de su elevación son proporcionales al grado de estrés según la literatura científica (104, 105).

La prolactina, es una hormona también relacionada con los estados de estrés (100). Es una proteína de 199 aminoácidos, con una estructura similar a la hormona de crecimiento, regulada por una serie de estímulos provenientes del medio externo, entre los cuales se encuentra el estrés (106, 107).

Los cambios en las concentraciones de prolactina durante el estrés no son paralelos a los de las  $\beta$ -endorfinas y cortisol, por lo que se cree que la liberación de la prolactina está mediada por un mecanismo diferente, aunque los datos existentes son bastante controvertidos (108). Tiene escasa actividad metabólica y en el hombre no se comprende por completo la importancia fisiológica de la prolactina después de una lesión. Su concentración sérica se eleva en la fase aguda de la agresión, por lo que se piensa que es un activador de la cascada inmune (109).

La interrupción de su secreción en las fases crónicas de la enfermedad contribuye a la anergia relativa y al aumento de la susceptibilidad a las infecciones (110-113).

### **3.1.3 Sistema simpático-adrenérgico**

La respuesta autonómica-adrenal suele ser inmediata, comparada con la hipotálamo-hipofisaria que es más tardía y de mayor duración (101).

El sistema simpático adrenérgico está compuesto por el sistema nervioso simpático y la



glándula adrenal, donde se producen y secretan las catecolaminas: adrenalina, noradrenalina y dopamina. Las concentraciones séricas de estas hormonas aumentan con el estrés. Al mismo tiempo que se activa el sistema simpático existe una supresión aguda de la actividad parasimpática. El locus coeruleus (LC) del tronco cerebral controla la activación del sistema nervioso simpático central y periférico. El LC está a su vez, modulado por la secreción de CRF hipotalámica desde el núcleo paraventricular lateral. La mayoría de la noradrenalina se libera de las terminales nerviosas simpáticas. Los valores de noradrenalina en plasma representan su escape de la hendidura sináptica, que es el resultado neto de los procesos de su producción, depuración y captación.

La adrenalina del plasma es secretada principalmente por la médula suprarrenal a la circulación para actuar hormonalmente en sitios locales y distantes. Las concentraciones plasmáticas de adrenalina reflejan la actividad secretora suprarrenal, mientras que las concentraciones plasmáticas de noradrenalina se utilizan como índice de actividad del sistema nervioso simpático (100). El efecto sistémico de las catecolaminas es inmediato dando lugar principalmente a hipertensión, taquicardia y sudoración. Las catecolaminas, además de los efectos cardiovasculares tienen importantes funciones metabólicas: aumentan la gluconeogénesis hepática, la glucogenolisis y la liberación de glucagón por la estimulación del adrenorreceptor  $\beta_2$ ; estimulan la lipólisis por los receptores  $\beta_2$  y  $\beta_3$  y la inhiben por el estímulo de receptores  $\alpha_2$ . Todo esto constituye una situación de aumento del catabolismo. El sistema simpaticoadrenal también se correlaciona con el sistema inmune. Actúa en las regiones linfoides controlando la respuesta proinflamatoria y aumentando la secreción de TNF- $\alpha$ , especialmente en la sepsis (100, 102).

### 3.1.4 Sistema inmune citoquinas

La comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el neuroendocrino se confirmó en la década de los ochenta (114). Esta interacción se realiza a varios niveles. Las citoquinas regulan el eje HHA y actúan directamente en la glándula adrenal (115).

El sistema inmune está compuesto por células morfológica y funcionalmente diferentes, que se diferencian a partir de células primordiales pluripotenciales. Todos estos tipos celulares interactúan constantemente entre sí. Las principales son, los linfocitos T, los linfocitos B y los macrófagos. Las citoquinas son glucoproteínas producidas durante la fase de iniciación o en la fase inicial de la respuesta inmune que median y regulan la amplitud y la duración de la respuesta inflamatoria. Son secretadas por los leucocitos, las células nerviosas, los

fibroblastos y las células endoteliales. La síntesis de citoquinas y liberación es uno de los hechos más precoces de la respuesta a la agresión tisular. Sin embargo, la respuesta celular a las citoquinas es lenta puesto que requiere la formación de RNA mensajero y posterior síntesis de proteínas. Las citoquinas actúan a través de receptores específicos. La expresión de estos receptores está regulada por la misma citoquina o por otra, lo que permite amplificar la señal o generar un efecto de retroalimentación negativa. Existen citoquinas proinflamatorias, tipo I (TNF- $\alpha$ , IL-1  $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 e IL-8) y otras antiinflamatorias, tipo II (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ , IL-13). La respuesta inflamatoria está regulada por una balanza entre citoquinas pro- y antiinflamatorias. Las funciones de las citoquinas son variadas y en algunos casos se solapan (Tabla 7)(5, 115).

*Tabla 7: Funciones y síntesis de las principales citoquinas. Adaptada de Miller 7th Ed.*

<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula las células T, células B y macrófagos.</li> <li>• Estimula la quimiotaxis de los neutrófilos.</li> <li>• Estimula la proliferación de los neutrófilos.</li> <li>• Estimula la liberación de factores tisulares desde el endotelio y los monocitos.</li> <li>• Estimula a los monocitos para que liberen otras citoquinas proinflamatorias.</li> <li>• Acción antitumoral.</li> <li>• Mediador en la caquexia en enfermedades crónicas.</li> <li>• Inhibe la síntesis de la lipoproteína lipasa y suprime la lipogénesis de los adipocitos.</li> <li>• Estimula la síntesis de las proteínas de fase aguda.</li> <li>• Mediador en la inmunidad celular contra las bacterias y parásitos.</li> <li>• Promueve en el desarrollo de la resistencia a insulina.</li> <li>• Disminuye la producción de eritropoyetina y favorece la aparición de anemia en la inflamación.</li> <li>• Promueve la proliferación de fibroblastos.</li> </ul>
<b>IL-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la mielopoyesis por estímulo de los factores de crecimiento y estímulo de colonias, G-CSF y GM-CSF.</li> <li>• Pirógeno endógeno.</li> <li>• Estimula las células T (NK) los linfocitos B y los macrófagos.</li> <li>• Atenúa los mecanismos anticoagulantes y promueve los mecanismos protrombóticos; induce la producción de factor tisular.</li> <li>• Induce a los monocitos para que liberen mediadores inflamatorios.</li> <li>• Estimula las células Th para facilitar la secreción de IL-2 y para la expresión de receptores de IL-2.</li> <li>• Promueve la adhesión de los neutrófilos, monocitos, células T y B, aumentando la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 y ELAM.</li> <li>• Mediador de reacciones inflamatorias.</li> <li>• Aumenta el metabolismo del ácido araquidónico (en particular PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>).</li> </ul>
<b>IL-4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la actividad de los macrófagos.</li> <li>• Facilita la proliferación y la activación de células B.</li> <li>• Aumenta la diferenciación de Th-2.</li> <li>• Inhibe la activación de las células NK inducida por IL-2.</li> </ul>

Tabla 7: Funciones y síntesis de las principales citoquinas. Adaptada de Miller 7th Ed. Cont.

<b>IL-4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la actividad de los macrófagos.</li> <li>• Facilita la proliferación y la activación de células B.</li> <li>• Aumenta la diferenciación de Th-2.</li> <li>• Inhibe la activación de las células NK inducida por IL-2.</li> </ul>
<b>IL-6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula las proteínas reactantes de fase aguda.</li> <li>• Estimula la secreción de CRF en el hipotálamo.</li> <li>• En el síndrome del enfermo eutiroideo inhibe la enzima convertidora de T4 a T3.</li> <li>• Estimula la diferenciación a células plasmáticas de los linfocitos B.</li> <li>• En presencia de IL-2 induce la diferenciación de células T maduras e inmaduras a células T citotóxicas.</li> <li>• Estimula la secreción de anticuerpos.</li> </ul>
<b>IL-8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factor quimiotáctico de neutrófilos.</li> <li>• Se estimula su síntesis por IL-1 y TNF-<math>\alpha</math>.</li> <li>• Activa a los neutrófilos; libera enzimas de sus gránulos.</li> <li>• Factor quimiotáctico de todos los tipos de células inmunes migratorias, aumenta la expresión de moléculas de adhesión.</li> </ul>
<b>IL-10</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producido por Th-1 y Th-2; asimismo retroalimentación negativa sobre estas células.</li> <li>• Inhibe la actividad celular de presentación de antígenos.</li> <li>• Suprime la actividad de los macrófagos.</li> <li>• Inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias como IFN-<math>\gamma</math>, IL-2 y TNF-<math>\alpha</math> en las células colaboradoras Th-1.</li> <li>• Inhibe la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF-<math>\alpha</math> en los macrófagos estimulados por lipopolisacáridos bacterianos promoviendo la degradación del mRNA de las citoquinas.</li> <li>• Evita la activación de los macrófagos.</li> </ul>
<b>IL-13</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuye la actividad de los macrófagos.</li> <li>• Disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) y quimioquinas (MIP-1, MCP) en respuesta a IFN-<math>\gamma</math> o lipopolisacáridos bacterianos.</li> <li>• Aumenta la producción de IL-1ra.</li> <li>• Inhibe fuertemente la expresión de factor tisular inducido por lipopolisacáridos bacterianos y disminuye los efectos pirógenos de IL-1 o TNF-<math>\alpha</math>, protegiendo las células endoteliales y los monocitos contra los mediadores inflamatorios que producen cambios procoagulantes.</li> </ul>
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiene actividad antiviral y antiparasitaria.</li> <li>• Su principal función es inmunomoduladora.</li> <li>• Una de sus principales acciones biológicas es la activación de macrófagos.</li> <li>• Influencia los mecanismos celulares de citotoxicidad.</li> <li>• Modula el crecimiento de las células T y su diferenciación funcional.</li> <li>• Es la citoquina principal de las células Th-1.</li> </ul>

### 3.1.4.1 CITOQUINAS Y RESPUESTA AL ESTRÉS

Las citoquinas más estudiadas en la respuesta al estrés quirúrgico son la IL-6 y el TNF- $\alpha$  (114).

La interleuquina 6 es una familia de glucoproteínas que también se conoce con otros nombres como factor estimulante de hepatocitos, interferón- $\beta_2$  o factor 2 estimulador de células B. Al

parecer, las principales funciones biológicas de la IL-6 son el estímulo de la función inmunitaria y su acción con IL-1 para promover la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. La IL-6 también puede tener efectos moduladores hormonales centrales, por ejemplo, la estimulación de CRF mediada por prostaglandinas. Es liberada con rapidez por diversos tipos de células, que incluyen monocitos, fibroblastos y células endoteliales, como respuesta a productos bacterianos, virus y las citoquinas IL-1 y TNF. Las citoquinas también influirían en la regulación de la ADH ya que aumentan su secreción a través del óxido nítrico.

El TNF o caquectina, es una citoquina que se aisló originalmente por su capacidad para producir la muerte celular en ciertos tumores y causar caquexia e hipertrigliceridemia durante infecciones en estudios experimentales. El TNF se produce en una gran variedad de células, que incluyen monocitos, macrófagos pulmonares y peritoneales, células de Kupffer, cebadas y endoteliales, en el transcurso de minutos de una estimulación. En la producción de TNF e IL-1 participan productos de la activación del complemento, en particular el C5a (116). Se piensa que el TNF actúa de manera sinérgica con la IL-1 para inducir hipotensión, lesión tisular y la muerte en animales que se someten a sepsis experimental, y causar la liberación de prostaglandina E<sub>2</sub>, agregación de neutrófilos, síntesis de tromboxano y citotoxicidad en células beta productoras de insulina. El TNF y la IL-1 inducen eicosanoides y factor activador de plaquetas. El TNF también suprime la actividad de lipasa de lipoproteína en células adiposas y disminuye el potencial transmembrana en el músculo esquelético. No se considera que TNF- $\alpha$  tenga efectos directos en la proteólisis, pero tiene acciones mediadas por corticosteroides (116, 117). Influye en la quimiotaxis de los neutrófilos y al mismo tiempo en la apoptosis de estas células. Además intensifica la respuesta inflamatoria prolongando la supervivencia de las células inflamatorias a través de la supresión de la apoptosis mediada por receptores Fas.

#### 4.- ANESTESIA Y CÁNCER

El cáncer continúa siendo la segunda causa de muerte en los países desarrollados tras las enfermedades cardiovasculares (118). Desde hace unos años se están estudiando los factores que pueden afectar a la aparición metástasis o la recurrencia tumoral, para poder regularlos (119-121). Un sistema inmune celular intacto es crítico en la defensa del huésped contra el desarrollo de metástasis. Las células Natural Killers (NK) y las células T citotóxicas contra las células cancerígenas. Los anestésicos alteran la función de estas células así como los opioides *in vitro* (122).

Los datos en la literatura sobre los efectos de los anestésicos inhalatorios y los opioides sobre la inmunidad y sobre la diseminación tumoral son contradictorios y se necesitan estudios clínicos prospectivos randomizados para evaluar su efecto en situaciones clínicas reales (118, 123).

El control de la compleja interacción del sistema inmune y hormonal influye en muchos aspectos de la evolución de los pacientes en el postoperatorio (114).

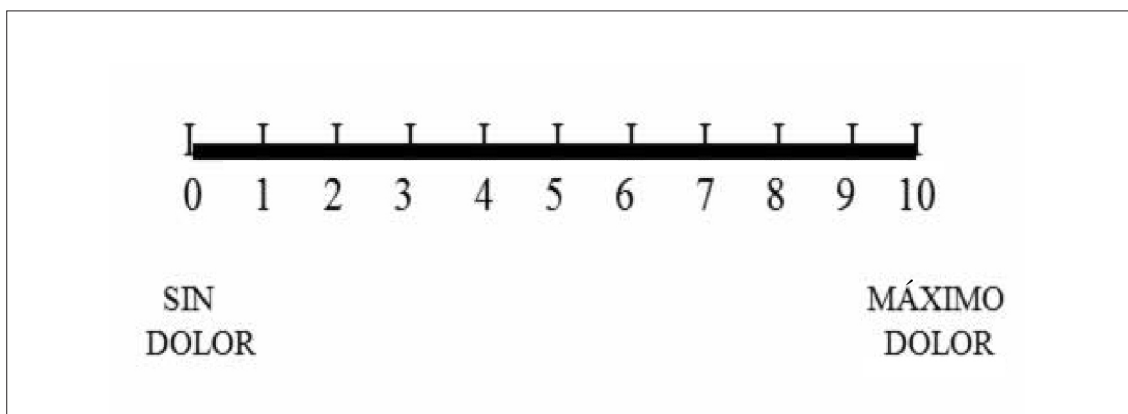
## 5.- DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

El dolor como síntoma subjetivo resulta muy difícil de caracterizar. Una de las definiciones más aceptadas es la propuesta por la IASP (*International Association for the Study of Pain*) que considera el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión” (124). Esta definición considera que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva (sensorial), sino que incluye además componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa; además claramente evita decir que el dolor está producido únicamente por el daño tisular, pues puede aparecer sin una causa somática que lo justifique.

El dolor postoperatorio es el máximo representante del dolor agudo. Se define como un dolor de inicio reciente, de duración limitada y que aparece como consecuencia de la estimulación nociceptiva por la intervención quirúrgica. La característica más destacada es que su intensidad es máxima en las primeras 24 horas y posteriormente disminuye de forma progresiva. Las experiencias sensoriales y emocionales del dolor agudo tienen repercusiones vegetativas, psicológicas, y conductuales. El dolor postoperatorio es especialmente importante en los casos de cirugía mayor, puesto que supone un deterioro del estado físico y psicológico del paciente, además de favorecer la aparición de complicaciones postoperatorias. Los cambios fisiológicos responsables del aumento de morbilidad son: aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, aparición de atelectasias pulmonares, alteraciones neuroendocrinas y metabólicas, etc. El dolor está influido por las características propias del paciente (experiencia dolorosa previa, consumo previo de analgésicos, ansiedad), por la técnica quirúrgica (técnicas abierta frente a cerrada) y el tipo de anestesia (regional, general, uso de opioides potentes) (125-127). Durante las últimas décadas, el tratamiento inadecuado del dolor se ha considerado un problema importante de salud pública. De hecho, se recomienda que la valoración del dolor constituya el quinto signo clínico que se recoja en la evaluación rutinaria de los pacientes ingresados. En un estudio reciente se compara la evaluación y manejo adecuado del dolor durante las primeras 24 horas en pacientes

sometidos a distintas cirugías y paradójicamente se encontró que la puntuación del dolor es mayor de lo esperado en cirugías menores y poco invasivas. Esto se atribuye a que en este tipo de cirugía se hace menos hincapié en la evaluación, prevención y tratamiento del dolor. Estos autores enfatizan en la adecuación de la analgesia al dolor reportado por los pacientes, independientemente de la intervención a la que ha sido sometido (128).

El elemento fundamental de la evaluación del dolor agudo postquirúrgico es la información proporcionada por el propio paciente y se considera el único indicador fiable sobre la existencia y la intensidad del dolor. Los instrumentos que nos permiten evaluarlo son las escalas de medición del dolor agudo. Estas escalas incluyen valoraciones numéricas, visuales y descriptivas mediante el uso de adjetivos. La escala analógica visual (EVA) es la herramienta de uso más común para la valoración del dolor en el periodo perioperatorio y en los estudios clínicos sobre analgesia es el objetivo principal (Figura 12). Esta escala fue ideada por *Scout-Huskinsson* en 1976 y se compone de una línea horizontal o vertical continua, de 10 cm de longitud. Los extremos se encuentran marcados con dos líneas finales donde figuran las expresiones “no dolor” y “máximo dolor imaginable”. El paciente debe marcar sobre la línea continua la intensidad de su dolor. En la otra cara de la escala la intensidad de su dolor se relaciona con una escala numérica. Se considera 0 cm como no dolor y 10 cm como el máximo dolor imaginable. La experiencia clínica muestra que los valores inferiores a 3 cm se relacionan con un nivel aceptable de analgesia (129).



*Figura 12: Escala analógica visual de valoración del dolor*

La técnica de analgesia controlada por el paciente (PCA) es el sistema, de los que disponemos en la actualidad, que permite el manejo más adecuado a la situación individual y clínica de paciente. Es la única técnica que permite ajustar de manera continua las dosis de analgésico a la intensidad de dolor, a la vez que asegura concentraciones analgésicas estables y sostenidas, permitiendo disminuir los efectos secundarios.

La bomba de PCA es un dispositivo programable que permite auto-administración de pequeños bolos analgésicos a demanda y a intervalos previamente fijados. Tras la administración de un bolo de analgesia, empieza un periodo, previamente programado, de entre 5-15 minutos en el cual el sistema no proporciona más dosis ("tiempo de cierre"). Existen varias modalidades de uso de esta técnica analgésica: sólo bolos a demanda, perfusión continua más bolos a demanda y perfusión variable más bolos a demanda. Lo ideal es administrar una dosis inicial de carga antes de iniciar la analgesia con los sistemas de PCA. Esta dosis inicial además de controlar el dolor de manera rápida y eficaz nos permite ajustar la dosis necesaria de los bolos posteriores y el intervalo de cierre que vamos a fijar. La dosis inicial de analgésico opioide debe de administrarse en el intraoperatorio o en el postoperatorio inmediato. El opioide que se utiliza en clínica y en casi la totalidad de los estudios clínicos es la morfina intravenosa (130). Este opioide presenta un tiempo de inicio relativo (tiempo en alcanzar el 80% de la concentración máxima en el compartimento efecto) tras un bolo único intravenoso de entre 5 y 6 minutos, y este intervalo por tanto es el habitual como tiempo de cierre en los sistemas de PCA (48, 129, 131).

Las ventajas de la PCA se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Individualización de las dosis de analgésicos en función de los requerimientos del paciente.
- Atenuación de los "picos y valles" plasmáticos característicos de la administración de analgésicos en bolos.
- Disminución de la ansiedad en el paciente al evitar la sensación de dependencia de la enfermería y al sentirse implicado en el control de su dolor.
- Valoración indirecta del dolor en función del consumo de analgésicos, complementando los sistemas de escalas visuales y verbales.

Las limitaciones para el uso de la PCA son la seguridad y el coste económico. Respecto al primero, la principal preocupación se centra en la aparición de depresión respiratoria grave. Su incidencia en las series publicadas oscila entre el 0.1 y el 0.5 %. Los factores asociados a la aparición de depresión respiratoria son principalmente: errores en los parámetros de programación de la bomba, o en la preparación de los fármacos; problemas mecánicos de la bomba de PCA y la administración concomitante de otros fármacos depresores del SNC (132-134).



## 6.- TOLERANCIA E HIPERALGESIA SECUNDARIA A OPIOIDES

El tratamiento con fármacos opioides puede producir el desarrollo de tolerancia e hiperalgesia. Farmacodinámicamente la tolerancia se define como la pérdida gradual de potencia del fármaco (135). En la curva dosis respuesta se refleja como un desplazamiento de la curva dosis-respuesta a la derecha (Flecha AC en la Figura 13).

Cuando aparece tolerancia es necesario incrementar la dosis de opioide para mantener el mismo efecto analgésico.

Asociado al fenómeno de tolerancia pueden aparecer respuestas hiperalgésicas. La definición de hiperalgesia es la sensibilidad aumentada ante estímulos dolorosos. En la curva dosis respuesta la hiperalgesia muestra un desplazamiento de la misma hacia abajo (Flecha AB en la Figura 13) (57).

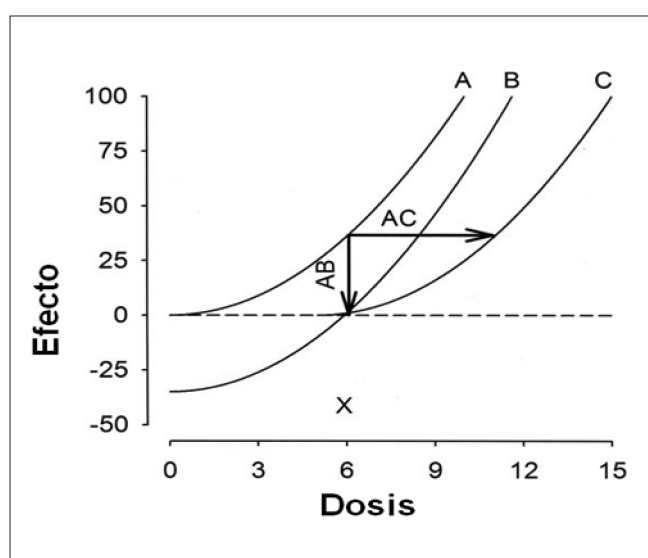


Figura 13: Curva dosis-respuesta del opioide morfina. (57)

La tolerancia se determina en los estudios clínicos como un aumento del consumo de morfina (136-138) y la hiperalgesia por la obtención de puntuaciones más altas en las escalas de valoración de dolor (136-139). Ambos procesos se traducen clínicamente en la disminución de la eficacia del opioide a una dosis determinada (140, 141).

La valoración del dolor en animales se basa en respuestas del comportamiento frente a estímulos mecánicos o térmicos. Las pruebas de *Von Frey* y *Randall Selli-to* evalúan los umbrales mecánicos. En humanos se emplea la aplicación de frío y presión en la mano.



En esta prueba se introduce la extremidad en un recipiente con agua y hielo, a una temperatura constante de 2° C a 8° C, y se determina la latencia en la retirada (142). Además, para la demostración de hiperalgesia *in vivo*, se usa también la estimulación eléctrica transdérmica. En esta prueba se aplican dos estímulos eléctricos monofásicos rectangulares de 0,5 ms de duración. Se detecta la intensidad de corriente del umbral doloroso (aquella que desencadena un dolor de seis en la escala numérica de valoración del dolor) y esta intensidad se aplica bajo diversas situaciones clínicas para ver como se modifica (143).

En el postoperatorio los pacientes pueden presentar hiperalgesia secundaria al trauma quirúrgico o por sensibilización secundaria a fármacos anestésicos (opioides principalmente). La tolerancia clínica a opioides se describe como un efecto sumatorio de dos procesos: la tolerancia farmacológica (insensibilización y reducción de los receptores funcionales en las neuronas diana) y la disminución de la eficacia de los opioides por la activación simultánea de los sistemas pro-nociceptivos del organismo (hiperalgesia inducida por opioides) (144-146).

Los fenómenos de hiperalgesia inmediata en el postoperatorio se explican por numerosos mecanismos. Entre ellos encontramos: internalización e inactivación de los receptores MOP mediada por opioides; la activación de la vía de la adenilciclase; la liberación de dinorfina espinal; la activación de los receptores NMDA de glutamato que activa los mecanismos ascendentes de la médula espinal y la facilitación descendente por la activación de células pro-nociceptivas en el núcleo medular ventrorrostral y funículo dorso-lateral, con aumento de los niveles de CCK (140, 147-155). La activación de los receptores de NMDA, además, parece ser debida a una acción mediada por el receptor DOP (156).

Los conocimientos sobre las bases moleculares han derivado en ensayos clínicos que asocian bloqueadores de los receptores de NMDA, como magnesio o ketamina, durante el intraoperatorio, para evitar la aparición de hiperalgesia posterior (138, 157, 158). La asociación de estos fármacos ha demostrado que mejora el control del dolor en el postoperatorio en distintos tipos de cirugía (154, 159, 160). Los anestésicos inhalatorios halogenados también han demostrado que disminuyen la hiperexcitabilidad de la médula espinal tras la lesión tisular (161, 162). Además, los gases anestésicos halogenados parece que son capaces de bloquear los receptores NMDA *in vitro* (17, 18, 163-165).

La trascendencia del fenómeno de hiperalgesia implica que una técnica anestésica intraoperatoria, con elevadas dosis de opioides, puede aumentar los requerimientos analgésicos en el postoperatorio (159, 166).

## **6.1.- IMPLICACIONES CLÍNICAS: DOLOR CRÓNICO POSTOPERATORIO**

El dolor crónico postquirúrgico ocurre en una proporción que varía entre el 11,5-44,7 % de los pacientes. Los mecanismos moleculares implicados en su desarrollo suponen la amplificación de la señal nociceptiva a nivel espinal, la ausencia de control de los estímulos descendentes medulares y un proceso inflamatorio exacerbado (167). Se diagnostica cuando el dolor persiste más de dos meses en el postoperatorio y se han excluido otros orígenes. Se han identificado factores de riesgo predisponentes para su desarrollo, pero el factor clave se considera la intensidad de dolor en el perioperatorio (167). El control adecuado del dolor en el intra y postoperatorio puede relacionarse con una menor incidencia de dolor crónico postoperatorio. Es decir, aquellos pacientes que presentan un elevado consumo de morfina en las primeras 24 horas, pueden desarrollar posteriormente dolor crónico (168). Estos resultados demuestran la importancia que tiene adecuar la analgesia de nuestros pacientes para impedir las complicaciones posteriores.

---

## HIPÓTESIS

---

## HIPÓTESIS

La lesión tisular secundaria a la cirugía produce profundos cambios en la función endocrino-metabólica y en otros mecanismos defensivos del paciente (inflamatorio, inmunológico) que dan lugar a aumento del catabolismo, inmunosupresión, y aumento de la morbilidad postoperatoria.

Es necesario buscar la mejor técnica anestésico-quirúrgica que sea capaz de modular esta respuesta, sobre todo en cirugía mayor, que es donde puede resultar más perjudicial y aumentar la morbilidad de los pacientes. Se han descrito múltiples técnicas anestésicas y quirúrgicas para modificar la respuesta al estrés en el paciente sometido a cirugía electiva.

Según los estudios previos, los fármacos inhalatorios presentan efecto a nivel medular e interrumpen la transmisión de estímulos nociceptivos, además de asegurar hipnosis. La hipótesis del estudio se basa en que el control de las respuestas hemodinámicas refleja ante el estímulo doloroso intraoperatorio, además, se traducen en una modulación de la respuesta endocrina e inmune, durante la cirugía.

El dolor postoperatorio es especialmente importante en los casos de cirugía mayor, puesto que supone un deterioro del estado físico y psicológico del paciente, además de favorecer la aparición de complicaciones postoperatorias.

La existencia de hiperalgesia postoperatoria está demostrada con técnicas anestésicas basadas en el opiáceo de acción ultracorta remifentanilo. Este efecto no debería aparecer tras una anestesia basada fundamentalmente en un agente halogenado como el sevoflurano. En el grupo sevoflurano los pacientes deberían necesitar menos analgésicos postoperatorios y con mayor bienestar. Esta hipótesis se fundamenta en la inhibición que produce el sevoflurano del neurotransmisor a nivel del NMDA, mediador del desarrollo de hiperalgesia por sensibilización central y a la mayor estabilidad de la profundidad hipnótica con un fármaco anestésico como el sevoflurano.

Hemos comparado dos técnicas anestésicas: una basada fundamentalmente en la utilización de sevoflurano en forma de bolo inhalatorio y otra que utiliza remifentanilo en bolos durante el intraoperatorio como respuesta a los estímulos nociceptivos en cirugía mayor.

---

## OBJETIVOS

---

## **OBJETIVOS**

### **1.-ESTUDIO DE LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS**

El objetivo fundamental del primer estudio fue valorar la respuesta neuroendocrina e inmunológica al estrés en pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar con el anestésico inhalatorio sevoflurano o el opioide remifentanilo.

Como objetivos secundarios se establecieron el control hemodinámico intraoperatorio con estas dos técnicas anestésicas, las diferencias en la calidad y rapidez del despertar y la aparición de complicaciones en el postoperatorio inmediato.

### **2.-ESTUDIO DE LA APARICIÓN DE HIPERALGESIA POSTOPERATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS**

En el segundo estudio el objetivo fundamental fue valorar el consumo de morfina en el postoperatorio, como reflejo de la aparición de hiperalgesia, comparando la técnica anestésica con sevoflurano frente al uso de remifentanilo en cirugía abdominal mayor.

Además, valoramos el nivel de dolor postoperatorio en las primeras 24 horas tras la cirugía, la sedación de los pacientes con el uso de analgesia con PCA de morfina para control del dolor, la aparición complicaciones postoperatorias inmediatas y la satisfacción de los pacientes.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1.- ESTUDIO DE LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo aleatorizado, en el Hospital Universitario de La Princesa entre 2003-2005, con la aprobación del Comité Ético Hospitalario. Todos los pacientes fueron informados del contenido del estudio y firmaron el consentimiento para su inclusión en el mismo (ver documento en Anexo).

Se revisó la literatura científica para el cálculo del tamaño de la muestra (169, 170). Se estimó como clínicamente relevante una diferencia de 1,5 en los niveles de cortisol plasmáticos estandarizados. Una muestra de 10 pacientes por grupo sería suficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas con una seguridad del 95 % y una potencia del 80 %.

Se incluyó un total 23 pacientes sometidos a una toracotomía abierta para una resección pulmonar, cuyo estado físico basal, según la clasificación de la *Sociedad Americana de Anestesiología*, se encontraba entre 1-3.

Sistema de clasificación del estado físico basal de los pacientes de la *Sociedad Americana de Anestesiología* (ASA):

- ASA 1: paciente normal sano.
- ASA 2: paciente con enfermedad sistémica leve.
- ASA 3: paciente con enfermedad sistémica grave.
- ASA 4: paciente con enfermedad sistémica grave que pone en peligro su vida.
- ASA 5: paciente moribundo que no es esperable que sobreviva sin la intervención quirúrgica.
- ASA 6: paciente en muerte cerebral pendiente de donación de órganos.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: estómago lleno, reflujo gastroesofágico, alcoholismo y abuso de drogas, obesidad mórbida (valorada por el Índice de masa corporal mayor de 30,  $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2 = \text{kg/m}^2$ ), uso habitual de fármacos vasoactivos, consumo de fármacos que interfieren con la CAM o con las determinaciones bioquímicas, reacciones adversas conocidas a los fármacos del estudio, historia de hipertermia maligna, consumo de plátano, vainilla, o queso en las 48 horas previas al estudio.



Los procedimientos quirúrgicos siempre comenzaban a primera hora de la mañana, alrededor de las 8:30 h, para evitar el posible sesgo originado por el ritmo circadiano de secreción de alguna de las hormonas.

Una vez dentro de quirófano, se canalizaba una vía venosa periférica y se obtenían las muestras basales de sangre. Todos los pacientes recibían en ese momento premedicación con midazolam 0,03 mg/kg intravenoso.

Se monitorizaba la frecuencia cardíaca (FC) y la PAM basales, tomadas antes de la inducción anestésica, tras la administración de la premedicación. La reposición hidroelectrolítica se realizó administrando Ringer lactado a un ritmo de 3 ml/kg/h en las primeras 24 horas.

Los pacientes fueron ventilados mecánicamente con un respirador Dräger Julian (Dräger, Lübeck, Alemania), con una proporción oxígeno/aire ajustada para conseguir una saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría ( $SpO_2$ ) por encima del 90 % y con volúmenes minuto entre 6-8 ml/kg para mantener al paciente cercano a la normocapnia.

Se monitorizó la FC, la PAM, la  $SpO_2$ , y capnografía (end-tidal  $CO_2$ ) en todos los pacientes con monitor Siemens Marquette Hellige Eagle 4000 (Siemens AG, Munich, Alemania). El bloqueo neuromuscular se monitorizó con el estímulo tren de cuatro en el nervio cubital (TOF Guard NMT, Turnhout, Bélgica), y la concentración telespiratoria (end-tidal) de sevoflurano se monitorizó con un analizador de gases, por el método de infrarrojos, (Dräger Julian, sistema de toma de muestras lateral). Se utilizó un vaporizador de sevoflurano Quick FilT<sub>M</sub> Dräger Vapor® 19.n (Dräger), y la temperatura del paciente se mantuvo por encima de 35,5°C durante el estudio. La profundidad anestésica se valoró con un monitor de hipnosis BIS (BIS A-2000, Aspect medical systems, Leiden), con el objetivo intraoperatorio de mantener los valores del mismo por debajo de 65.

Todos los pacientes se sometieron a una inducción inhalatoria con la técnica de volumen corriente con sevoflurano a una concentración del 8 vol. %, administrando un flujo de gas CFGF de 6 l/min, y una fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) de 1. Cuando los pacientes perdían el reflejo palpebral, se administraba remifentanilo intravenoso 0,5 µg/kg durante 1 minuto, así como cis-atracurio 0,1 mg/kg en bolo intravenoso. Se mantenía a los pacientes durante 3 minutos adicionales, con ventilación manual a través de mascarilla facial con sevoflurano al 4 vol. % y, posteriormente, se procedía a la intubación orotraqueal. La intubación se realizó con un tubo de doble luz para la realización de ventilación unipulmonar durante el procedimiento quirúrgico. El mantenimiento inicial de la anestesia en ambos grupos se realizaba de la misma manera, manteniendo la concentración end-tidal

de sevoflurano al 1 vol. % (FGF 2 l/min) y remifentanilo y cis-atracurio en perfusión intravenosa a un ritmo de 0,1 µg/kg /min y 0,1 mg/kg /min, respectivamente.

Se consideró el incremento del 15% sobre los valores basales de la FC y la PAM del paciente como respuesta simpática excesiva debida al estímulo quirúrgico.

La primera respuesta hemodinámica permitía la aleatorización de los pacientes en uno de los dos grupos, remifentanilo o sevoflurano, según las tablas de aleatorización.

Definimos el “bolo inhalatorio” como la utilización dinámica del vaporizador y del flujo de gas fresco para controlar las respuestas hemodinámicas de estrés ocasionadas en la intervención quirúrgica (90, 94).

Cuando ocurrió una respuesta simpática positiva o un grado de hipnosis insuficiente, BIS > 65, en los pacientes del grupo sevoflurano, se administró un bolo inhalatorio de sevoflurano al 8 vol. % (FGF 6 l/min) y se mantenía hasta que la PAM y la FC disminuía durante 1 min de forma continua y el BIS era < 65, mientras que en los pacientes del grupo remifentanilo se administró un bolo de remifentanilo 1 µg/Kg/min que se mantenía hasta que la PAM y la FC disminuía durante un minuto de forma continua y el BIS era menor de 65.

Si durante el procedimiento los valores de PAM eran menores de 50 mmHg, se administraban cristaloides intravenosos o efedrina (bolos de 5 mg) iv. Además, si la frecuencia cardiaca era menor de 40 latidos por minuto (lpm), se administraba atropina (0,01 mg/kg) iv.

Tras el control de la primera respuesta hemodinámica, en el grupo sevoflurano se mantuvo la anestesia con sevoflurano al 2 vol. % end-tidal (FGF 2 l/min) y remifentanilo en perfusión a 0,1 µg /kg/min. En los pacientes del grupo remifentanilo se mantuvo la anestesia con sevoflurano al 0,7 vol. % end-tidal (FGF 2 l/min) y remifentanilo en perfusión a un ritmo de 0,25 µg /kg/min.

Las respuestas hemodinámicas que aparecieran posteriormente durante el procedimiento se controlaban con bolos del grupo correspondiente según la aleatorización, bolo inhalatorio de sevoflurano en el grupo sevoflurano y bolo intravenoso de remifentanilo en el grupo remifentanilo (Figura 14).

La perfusión de cis-atracurio se interrumpía aproximadamente 30 minutos antes del final de la cirugía. Una vez confirmada la reversión del bloqueo neuromuscular cociente T4/T1>90 %, en el primer punto de sutura de la piel cesaba tanto la administración de sevoflurano, como la de remifentanilo.

Se procedió a la extubación cuando se cumplían los criterios clásicos de extubación consistentes en:

1. Ventilación espontánea adecuada.
2. Estabilidad hemodinámica.
3. Decurarización completa.
4. Respuesta motora a órdenes sencillas.
5. Control del dolor.
6. Ausencia de complicaciones quirúrgicas inmediatas.

Se obtuvieron diferentes muestras de sangre durante el procedimiento quirúrgico para el estudio de las respuestas de los sistemas neuroendocrino e inmunológico con las dos técnicas anestésicas.

Los tiempos elegidos para la extracción de sangre fueron:

1. Antes del inicio de la cirugía o basal.
2. 10 minutos post-intubación.
3. Previo a la administración del primer bolo de control de la respuesta hemodinámica.
4. 15 minutos después de la administración del primer bolo.
5. 10 minutos post-extubación.
6. 4 horas después del final de la intervención quirúrgica
7. 24 horas después del final de la intervención quirúrgica.

Se colocó un catéter epidural a nivel torácico, entre T4-T8, antes de la intervención, pero su uso quedaba relegado únicamente para el control del dolor postoperatorio. El protocolo de analgesia postoperatoria consistía en que una vez extubado el paciente en la unidad de recuperación postanestésica, se administraban 8 ml de bupivacaína al 0,25 % y se comenzaba una perfusión epidural continua a 5 ml/h de bupivacaína al 0,125 % con 5 µg/ml de fentanilo.

Además de las extracciones sanguíneas se recogieron los siguientes datos de los pacientes:

- Características demográficas: clasificación ASA; tipo y duración de la cirugía; enfermedades asociadas y medicación habitual.
- Variables de control hemodinámico intraoperatorio: número de bolos necesarios por respuesta simpática excesiva a los estímulos quirúrgicos, FC y PAM antes y después de los bolos y la necesidad de uso de fármacos vasoactivos por inestabilidad. Se denominó variación al cambio producido en la FC y PAM pre-postbolo determinado como resta

de los valores previos menos los valores posteriores a la administración del bolo farmacológico.

- Intervalo de tiempo desde la última sutura de piel hasta la extubación traqueal.
- Calidad de la recuperación anestésica se evaluó al minuto y a los cinco minutos desde la extubación, usando una escala de 4 categorías adaptada de la escala de *Ramsay* y usada en el estudio previo del bolo inhalatorio (90).
  1. Paciente agitado.
  2. Paciente consciente y colaborador.
  3. Paciente no consciente, responde a órdenes verbales.
  4. Paciente no consciente, sólo responde al dolor.
- Complicaciones en las primeras 24 horas del postoperatorio.

Las muestras de sangre extraídas se analizaron para la determinación de la concentración plasmática de: ACTH, cortisol, ADH, IL-6, TNF- $\alpha$ , noradrenalina (NA), adrenalina (A), prolactina y  $\beta$ -endorfina.

Las muestras de sangre utilizadas para el análisis de catecolaminas en plasma se recogieron en tubos de cristal heparinizados, mientras que las muestras de sangre para el resto de las determinaciones hormonales se recogieron en tubos con EDTA. Las muestras se colocaron inmediatamente en hielo y se separó el plasma con una centrifuga a 4°C en los 30 minutos posteriores a la recogida. Las muestras se almacenaron a -80°C hasta su análisis en un laboratorio especializado externo al Hospital Universitario de La Princesa.

Las concentraciones de adrenalina (rango de referencia <10-67 pg/ ml) y noradrenalina (rango de referencia 95-447 pg/ ml) plasmáticas se midieron con cromatografía de alta resolución (LYPHOCHECK<sup>®</sup>, laboratorios BIO-RAD, California, EEUU). El límite inferior de detección con el método descrito es de 4 pg/ml para la adrenalina y de 10 pg/ml para noradrenalina.

La concentración de ACTH (rango de referencia 9-52 pg/ml) se determinó por radioinmunoensayo con el equipo ACTH 65 (Nichols Institute Diagnostics, Inc., San Juan Capistrano, California, EEUU). El límite bajo de detección con esta prueba es de 1pg/ml.

El cortisol plasmático (rango normal, a las 8:00 h de la mañana, entre 5-25  $\mu$ g/dl) se determinó por inmunoensayo competitivo con el analizador Immulite<sup>®</sup> 2000 (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, California, EEUU). El límite bajo de detección con esta prueba es de 0,2  $\mu$ g/dl.

La concentración plasmática de ADH se determinó con radioinmunoensayo, los valores normales varían desde indetectables hasta 13 pmol/l, y la sensibilidad es de 0,5 pmol/l (Eurodiagnostica., Medeon, Suecia).

La concentración plasmática de prolactina (rango normal en hombres 5-15 ng/ml, y en mujeres 5-25 ng/ml, sensibilidad del análisis 0,16 ng/ml) fue determinada por ensayo inmunométrico con el analizador Immulite® 2000 (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, California, EEUU).

La determinación de la concentración plasmática de  $\beta$ -endorfina se realizó con la técnica de ELISA (MD Biosciences Inc., Zurich, Suiza).

La concentración de IL-6 se realizó con ensayo inmunométrico secuencial (Diagnostic Products corp., Inc., Los Angeles, California, EEUU), con el analizador Immulite® 2000.

El rango de normalidad varía de indetectable a 9.7 pg/ml y se calibra hasta concentraciones de 1000 pg/ml.

La concentración de TNF- $\alpha$  se realizó con ensayo inmunométrico secuencial (Diagnostic Products corp., Inc., Los Angeles, California, EEUU), con el analizador Immulite® 2000.

El rango de normalidad varía de indetectable a 8.1 pg/ml y la sensibilidad de la prueba es de 1,7 pg/ml.

Aquellas determinaciones plasmáticas en los valores de IL-6, TNF- $\alpha$ , y ADH, cuya concentración era menor que el límite de sensibilidad de la prueba, se les asignó el valor de dicho límite.

## **1.1 MÉTODO ESTADÍSTICO**

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel®, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS, versión 17(SPSS Inc. Chicago, IL).

La aleatorización de los grupos de estudio se realizó según una lista obtenida con el software Microsoft Excel. Los pacientes se asignaron para la generación de la tabla como 1=sevoflurano y 2=remifentanilo.

### 1.1.1 Estudio descriptivo

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media (m), junto con la desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico (RIQ), p25-p75). Las variables cualitativas se describieron mediante el número de casos (n) y el porcentaje (%). Las concentraciones de mediadores se representan en graficas de diagramas de cajas (*boxplot*) donde se representa la mediana, percentil 25 (p25), percentil 75 (p75), datos extremos y datos atípicos.

### 1.1.2 Estudio univariante

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se obtuvo mediante t-student o ANOVA o pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*, según correspondía.

Las concentraciones de los mediadores inflamatorios de todos los pacientes respecto al tiempo, se analizaron con el ANOVA de una vía, aplicando el *test a posteriori de Bonferroni*, para explorar todas las posibles diferencias.

Las variables hormonales y las citoquinas se analizaron mediante el ANOVA de medidas repetidas, junto con el *test de Greenhouse-Geisser*. Cuando el resultado fue significativo, se empleó el *test a posteriori de Bonferroni* para explorar todas las posibles diferencias entre momentos dos a dos.

El análisis entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la  $\chi^2$  o el *test exacto de Fisher*, cuando fue necesario, (si  $n < 20$ , o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la  $\chi^2$  se aplicó en todos los casos la *corrección de Yates*.

Se realizó una transformación logarítmica de las concentraciones de IL-6, TNF- $\alpha$  y  $\beta$ -endorfina para la normalización de los datos.

Se analizaron las correlaciones entre las variables estudiadas utilizando el *coeficiente de correlación de Pearson (r)* para cuantificar la magnitud de dicha relación.

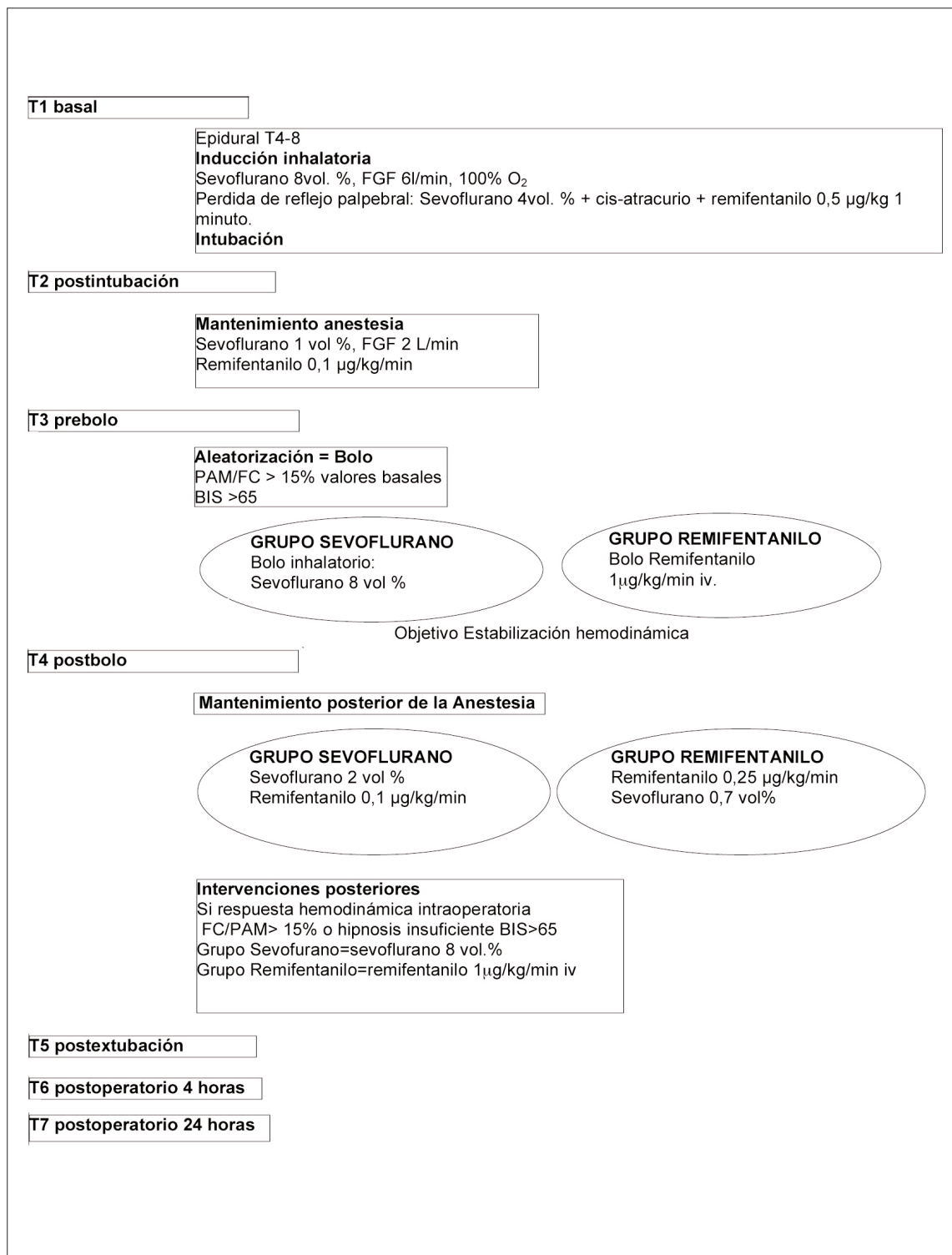


Figura 14: Esquema del protocolo de estudio de la respuesta neuroendocrina e inflamatoria con dos técnicas anestésicas

FGF: flujo de gas fresco; FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media.

## 2.- ESTUDIO DE LA APARICIÓN DE HIPERALGESIA POSTOPERATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo aleatorizado, en el Hospital Universitario de La Princesa entre 2005-2006, con la aprobación del Comité Ético Hospitalario. Todos los pacientes fueron informados del contenido del estudio y firmaron el consentimiento para su inclusión en el mismo.

La literatura científica muestra gran variabilidad en los datos sobre el consumo de morfina postoperatoria, pero los estudios de analgesia en el postoperatorio de cirugía abdominal mayor indican un consumo medio de morfina de 40-76 mg (DE 20-45) (138, 171). Nos basamos en el consumo postoperatorio de morfina para el cálculo de tamaño de la muestra. Se calculó que una muestra de 15 pacientes por grupo podría encontrar diferencias significativas con una seguridad del 95 % y una potencia del 80 %.

Se incluyeron 35 pacientes sometidos a una intervención quirúrgica abdominal mayor abierta, cuyo ASA se encontraba entre 1-3.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: estómago lleno, reflujo gastroesofágico, alcoholismo y abuso de drogas, obesidad mórbida (valorada por el IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>), reacciones adversas conocidas a los fármacos del estudio.

La noche antes de la intervención quirúrgica se instruía a los pacientes en el uso del EVA de valoración del dolor. Se requería que el paciente señalase en la escala la intensidad de dolor que padecía en un determinado momento, anotándose el equivalente numérico correspondiente. Además, se enseñaba a los pacientes la utilización de los dispositivos de administración de morfina con PCA.

Todos los pacientes recibieron a la llegada a quirófano premedicación con midazolam 0,03 mg/kg intravenoso.

Se monitorizaba la FC y la PAM basales, tomadas antes de la inducción anestésica, tras la administración de la premedicación. La reposición hidroelectrolítica se realizó administrando Ringer lactado a un ritmo de 5-10 ml/kg/h en las primeras 24 horas.

Se monitorizó la FC, la PAM, la SpO<sub>2</sub> y capnografía (end-tidal CO<sub>2</sub>) con el monitor Siemens Marquette Hellige Eagle 4000 (Siemens AG, Munich, Alemania). El bloqueo neuromuscular se monitorizó con el estímulo tren de cuatro en el nervio cubital (TOF Guard NMT®, Turnhout, Bélgica), y la concentración telespiratoria (end-tidal) de sevoflurano se monitorizó con un



---

analizador de gases, por el método de infrarrojos, (Dräger Julian, sistema de toma de muestras lateral). Se utilizó un vaporizador de sevoflurano Quick Fil™ Dräger Vapor® 19.n (Dräger), y la temperatura del paciente se mantuvo por encima de 35,5<sup>0</sup> C durante el estudio. La profundidad anestésica se valoró con un monitor de hipnosis BIS (BIS A-2000, Aspect medical systems®, Leiden), con un objetivo intraoperatorio de mantener valores por debajo de 65.

Se realizó una inducción inhalatoria con la técnica de volumen corriente y sevoflurano a una concentración del 8 vol. %, administrando un FGF de 6 l/min y una FiO<sub>2</sub> de 1.

Cuando los pacientes perdían el reflejo palpebral, se administraba remifentanilo intravenoso 0,5 µg/kg durante 1 minuto y cis-atracurio 0,1 mg/kg en bolo intravenoso. Se mantuvo a los pacientes durante 3 minutos adicionales, con ventilación manual a través de una mascarilla facial, con sevoflurano al 4 vol. % y luego se procedía a la intubación oro-traqueal.

Los pacientes se ventilaron mecánicamente con un respirador Dräger Julian (Dräger, Lübeck, Alemania), con una proporción oxígeno/aire ajustada para conseguir una SpO<sub>2</sub> por encima del 90 % y con volúmenes minuto entre 6-8 ml/kg para mantener al paciente cercano a la normocapnia. El mantenimiento inicial de la anestesia en ambos grupos se realizaba de la misma manera, manteniendo la concentración de sevoflurano al 1 vol. % (FGF 2 l/min), y remifentanilo y cis-atracurio en perfusión intravenosa a un ritmo de 0,1µg/kg/min y 0,1 mg/kg /min respectivamente.

Se consideró el incremento del 15 % sobre los valores basales de la FC y la PAM del paciente como respuesta simpática excesiva debida al estímulo quirúrgico. La primera respuesta hemodinámica o un nivel de hipnosis insuficiente (BIS>65) permitía la aleatorización de los pacientes en uno de los dos grupos, remifentanilo o sevoflurano, según las tablas de aleatorización.

En los pacientes del grupo sevoflurano se administró un bolo inhalatorio de sevoflurano 8 vol. % (FGF 6 l/min) y se mantuvo hasta que la PAM, la FC o el BIS disminuyeron durante un minuto de forma continua, pero no más de cinco minutos. En los pacientes del grupo remifentanilo se aumentaba el ritmo de infusión a 1µg/Kg/min hasta que la PAM, la FC o el BIS disminuían durante un minuto de forma continua, pero no se extendía más de cinco minutos. Si tras cinco minutos el bolo no era suficiente para el control de las respuestas, se administraba un bolo del fármaco del grupo contrario. Las siguientes respuestas hemodinámicas que aparecieron posteriormente durante el procedimiento se controlaron con bolos del grupo correspondiente según la aleatorización.

El mantenimiento de la anestesia posterior a la aleatorización se realizó en el grupo sevoflurano con sevoflurano al 2 vol. % (FGF 2 l/min) y remifentanilo en perfusión a 0,1 µg/kg/min. En los pacientes del grupo remifentanilo se mantuvo la anestesia con sevoflurano al 0,7 vol. % (FGF 2 l/min) y remifentanilo en perfusión a un ritmo de 0,25 µg/kg/min (Figura 15).

Si durante el procedimiento, los valores de PAM eran menores de 50 mmHg, se administraban cristaloides intravenosos o efedrina (bolos de 5 mg) iv. Además, si la frecuencia cardiaca era menor de 40 lpm, se administraba atropina (0,01 mg/kg) iv.

La perfusión de cis-atracurio se interrumpió aproximadamente 30 minutos antes del final de la cirugía. Una vez confirmada la reversión del bloqueo neuromuscular, cociente T4/T1 > 90% en el primer punto de sutura de la piel, cesaba tanto la administración de sevoflurano, como la de remifentanilo. Se procedió a la extubación cuando se cumplían los criterios de extubación consistentes en: ventilación espontánea adecuada, estabilidad hemodinámica, decúbitos completos, respuesta motora a órdenes sencillas, control del dolor y ausencia de complicaciones quirúrgicas.

Los pacientes eran trasladados a la Unidad de Recuperación Postoperatoria en los 5-10 minutos siguientes a la extubación traqueal donde permanecieron al menos 24 horas. Los pacientes permanecieron con oxígeno suplementario mediante mascarilla facial durante todo el tiempo de duración del estudio. Se monitorizaron de manera continua: ECG, presión arterial, FC y SpO<sub>2</sub>.

El control del dolor postoperatorio se realizaba con morfina intravenosa. La administración de analgesia se iniciaba aproximadamente 30 minutos antes del final de la cirugía (dosis de morfina intraoperatoria de 0,15 mg/kg). Después de la extubación, durante las dos primeras horas, cuando el EVA era mayor de tres se administraron 0,05 mg/kg morfina iv, cada 5 min, por parte de la enfermería, hasta que el EVA fuese menor de tres (dosis de control inicial del dolor). El resto del tiempo de ingreso, hasta las 24 horas del postoperatorio, el paciente se auto-administraba, a través de la bomba PCA, bolos de morfina de 0,025 mg/kg iv con un tiempo de cierre de 5 minutos. En caso de dolor incontrolado EVA mayor de siete durante más de dos horas a pesar de los bolos de cloruro morfínico o a petición expresa del paciente se retiraba del estudio.

**Datos recogidos:**

- Características demográficas (edad y peso), tipo y duración de la cirugía, número de bolos por estímulo nociceptivo (respuesta hemodinámica) o hipnosis insuficiente (BIS), número de bolos de rescate por grupo, uso de fármacos vasopresores (atropina, efedrina) y número de dosis, la dosis total de remifentanilo y tiempo de extubación. Valoración del dolor, EVA: postextubación, cada 5 min los primeros 30 minutos; cada 15 1.4 min, la primera hora; cada hora, las siguientes 3 horas; y cada 4 horas, hasta las 24 horas.
- Valoración del consumo de morfina en mg, separada en la dosis administrada intraoperatoria, dosis de control inicial del dolor y consumo total en 24 horas.
- Valoración de sedación por la escala de *Ramsay* en los mismos periodos que el EVA.

**Escala de *Ramsay* de sedación (172):**

1. Paciente ansioso, agitado.
2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo.
3. Paciente dormido con respuesta a las órdenes.
4. Dormido con breves respuestas a la luz y sonido.
5. Dormido con sólo respuesta al dolor.
6. No respuesta.

Además de satisfacción a las 24 horas, determinada por escala numérica ordinal que ordena, de menor a mayor, la satisfacción por puntuación del 1 al 5. Durante la estancia en la Sala de Reanimación se registró la aparición de complicaciones inmediatas (nauseas, vómitos y depresión respiratoria).

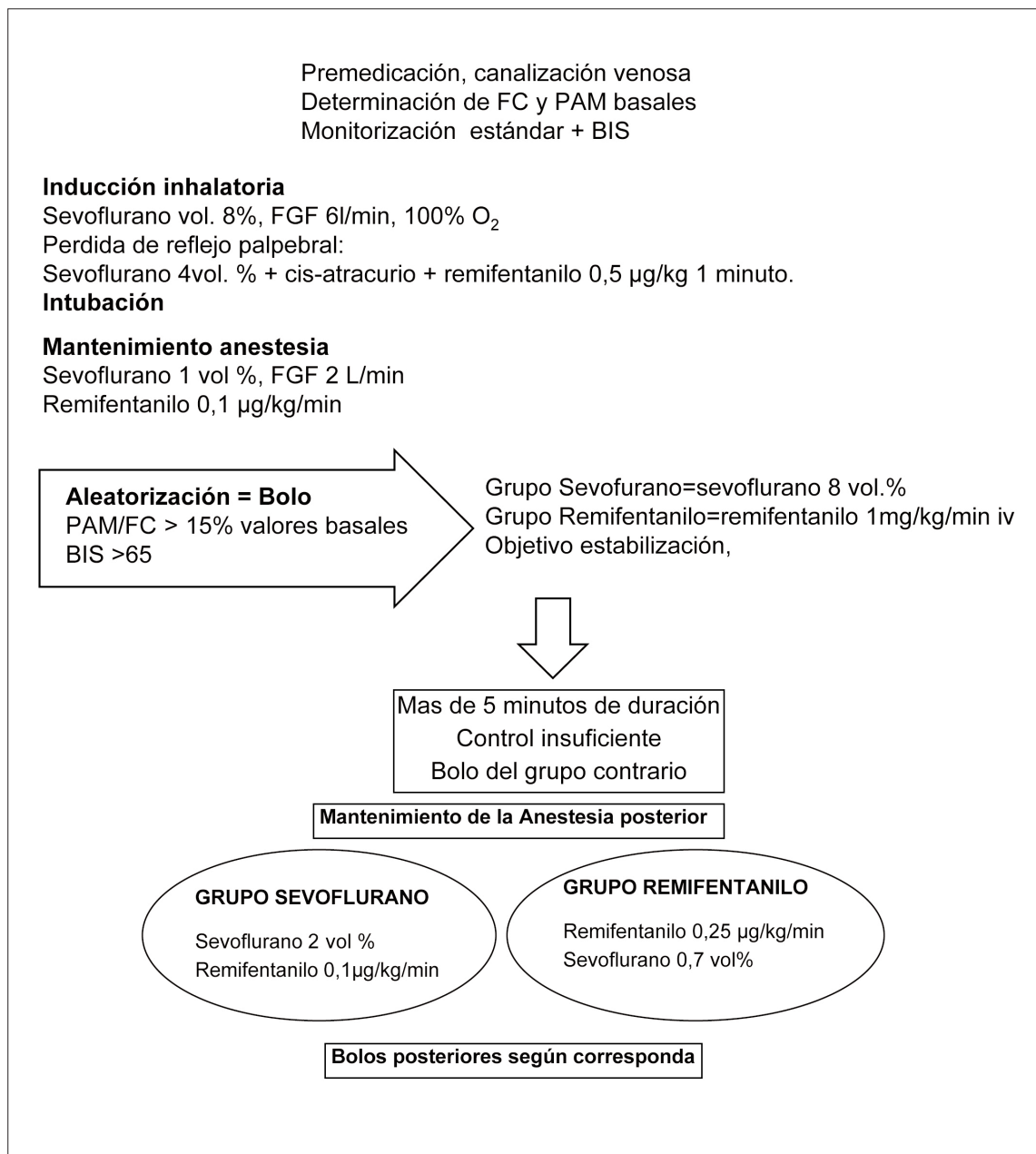


Figura 15: Esquema del protocolo de estudio de la aparición de hiperalgesia postoperatoria con dos técnicas anestésicas.

FGF: flujo de gas fresco; FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media.

## 2.1 MÉTODO ESTADÍSTICO

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el 1.5 programa SPSS, versión 17 (SPSS Inc. Chicago, IL).

La aleatorización de los grupos de estudio se realizó según una lista obtenida con el software Microsoft Excel. Los pacientes se asignaron para la generación de la tabla como 1=sevoflurano y 2=remifentanilo.

### 2.1.1 Estudio descriptivo

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media y la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante n y %.

Las dosis de morfina y de remifentanilo se representan en gráficas de diagramas de cajas (*boxplot*) por grupos, donde se representa la mediana, p25, p75, datos extremos y datos atípicos. La comparación de la valoración del dolor y de la sedación entre grupos se realizó mediante el área debajo de la curva. La comparación de la escala EVA y *Ramsay* con el tiempo se representa en diagramas de barras que representan las medias por grupo.

Las correlaciones entre la dosis de morfina y el área bajo la curva del EVA entre grupos se representan mediante diagramas de nubes de puntos (*scatter*).

### 2.1.2 Estudio univariante

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas (datos demográficos e intraoperatorios) se obtuvo mediante *test no paramétricos* (Kruskall-Wallis o U de Mann Whitney)

El análisis entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la  $\chi^2$  o el *test exacto de Fisher*, cuando fue necesario, (si  $n < 20$ , o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la  $\chi^2$  se aplicó, en todos los casos, la *corrección de Yates*.

Se calculó el área bajo la curva (AUC) por aproximación mediante el sumatorio de los segmentos trapezoidales contenidos en la curva entre momentos y manteniendo la proporcionalidad de los segmentos de tiempo para las variables EVA y *Ramsay*.

Las comparaciones de las variables cuantitativas continuas del EVA y *Ramsay* se realizaron con la U de Mann Whitney.

La proporción de pacientes que iban controlando el dolor con la escala EVA  $< 3$  se representa con las *curvas de supervivencia de Kaplan-Meier* y se comparó con el *test log Rank*.

Se analizaron las correlaciones entre las variables estudiadas utilizando el *coeficiente de correlación de Pearson*,  $r$ , para cuantificar la magnitud de dicha relación.

---

## RESULTADOS

---

## RESULTADOS

### 1.- ESTUDIO DE LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS

Se recogieron los datos de 23 pacientes, quedando excluidos dos (uno por ingesta de plátano el día previo a la intervención en el grupo sevoflurano y, el segundo, porque la mayoría de las muestras sanguíneas se deterioraron por una deficiente técnica de recogida/almacenaje). En el grupo sevoflurano se incluyeron 11 pacientes y en el grupo remifentanilo 10 pacientes.

#### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DATOS ANESTÉSICO-QUIRÚRGICOS GENERALES DE LOS PACIENTES:

Las características demográficas fueron similares en ambos grupos de estudio (Tabla 8). No hubo diferencias en la duración de la cirugía entre los grupos. Se operaron predominantemente hombres en ambos grupos, la patología asociada, el tipo de intervención quirúrgica y la medicación que presentaban antes de su intervención se muestran en la Tabla 8.

#### RESULTADOS HEMODINÁMICOS Y DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA DURANTE EL INTRAOPERATORIO

Las variables hemodinámicas no mostraron diferencias significativas en las determinaciones basales, mostrando la homogeneidad de los grupos (Tabla 8). Las determinaciones hemodinámicas de los paciente pre-intubación mostraron una FC de 69,76 (14,1) lpm y postintubación 72,04 (17,1) lpm sin diferencias significativas entre los grupos,  $p=0,525$ ; la PAM de los paciente pre-intubación fue de 92,24 (27,21) mmHg y postintubación 83,66 (17,55) mmHg sin diferencias significativas,  $p=0,069$ . El end-tidal de sevoflurano medio para llevar a cabo la intubación fue 3,11 (1,35) vol. %.

Se determinó el tiempo hasta la administración del primer bolo debido a respuesta hemodinámica y fue de 37,62 (12,31) min. Se recogió asimismo el mecanismo por el que se producía esta respuesta hemodinámica: en 11 (52,4 %) pacientes se debió a la incisión quirúrgica en la piel y en 10 (47,6 %) a la apertura torácica, retracción costal con separador.

Se analizaron las respuestas hemodinámicas FC y PAM durante el intraoperatorio, antes y después de la administración de los bolos farmacológicos, una vez aleatorizados por grupos.

Tabla 8: Datos demográficos y de la técnica anestésico-quirúrgica realizada en los pacientes.

	Sevoflurano	Remifentanilo	p
n	11	10	
Edad (años)	64,6 (11,3)	62,9 (17,4)	0,78
Sexo			
Hombres	8 (72,7%)	8 (80%)	0,55
Mujeres	3 (27,3%)	2 (20%)	0,55
ASA			
1-2	8 (72,7%)	8 (80%)	*
3	3 (27,3%)	2 (20%)	*
Patología asociada			
EPOC	4	3	
HTA	3	3	
C. Isquémica	1	1	
Otros tumores	1	2	
DMNID	1	1	
Fármacos previos cardiovasculares			
β-bloqueantes	1	1	
IECA	1	2	
FC basal (lpm)	79,09(14,37)	74,1 (14,25)	0,43
PAM basal (mmHg)	93,45 (8,6)	96,7 (20,22)	0,63
Tipo de Cirugía			
Lobectomía	9 (81,8)	9 (90)	*
Resección de nódulos	1 (9,1)	1 (10)	*
Neumonectomía	1 (9,1)		
Duración de la cirugía (min)	190,5 (65)	164 (54)	0,33
Tiempo de extubación (min)	12,9 (3)	12,6 (4)	0,86
Complicaciones	-	hemorragia <24 h	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA: hipertensión arterial; C. isquémica: cardiopatía isquémica; DMNID: diabetes mellitus no insulino dependiente; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los valores representan la m (DE) o n (%). \*Los datos cualitativos no muestran valor de la p porque su análisis está invalidado debido al número de datos por celda  $n < 5$  en más del 20 % de las celdas.

Fue analizada la significación estadística en la variación de las respuestas de las variables hemodinámicas entre los grupos. Se denominó variación al cambio producido en la FC y PAM pre-postbolo determinado como resta de los valores previos menos los valores posteriores a la administración del bolo farmacológico. Los pacientes no mostraron diferencias significativas entre grupos. Los datos hemodinámicos quedan resumidos en Tabla 9. La FC descendió significativamente en el grupo remifentanilo tras la administración de los



bolos, aunque los valores alcanzados no presentaron significación clínica. La PAM descendió significativamente con el uso de los bolos en ambos grupos, pero dentro de los límites clínicos aceptables (Tabla 9).

El número de bolos farmacológicos administrados ante las respuestas hemodinámicas no mostró diferencias entre los grupos. La duración de los bolos farmacológico tampoco mostró diferencias entre grupos (Tabla 9). El end-tidal de sevoflurano para atenuar las respuestas hemodinámicas fue 4,36 (1,22) vol. %. Únicamente un paciente del grupo remifentanilo requirió dos bolos para disminuir el BIS, el resto de los pacientes de ambos grupos que presentaron elevación del BIS fueron coincidentes con una respuesta hemodinámica.

Dos paciente del grupo remifentanilo requirieron la administración de atropina iv y de ellos uno, además, precisó efedrina iv (este paciente tomaba en el preoperatorio fármacos beta-bloqueantes); en el otro grupo 3 pacientes precisaron de la administración de efedrina iv.

Tabla 9: Variables hemodinámicas durante el intraoperatorio de los pacientes.

	Sevoflurano	Remifentanilo	p
<b>FC</b>			
pre	79,88(10,89)	88,74(20)	
post	73,62(12,87)	79,04(19,28)	
Variación FC	-6,25(10,02)	-9,69(20,68)	0,54
p	0,25	0,04	
<b>PAM</b>			
pre	107,18(14,76)	117,30(20,95)	
post	82,18(14,9)	86,21(16,11)	
Variación PAM	-25(9,3)	-31,08 (22,17)	0,31
p	0,0	0,0	
<b>Núm. bolos</b>	3,9(1,28)	4,4(0,84)	0,31
<b>Duración bolo</b>	2,69(1,14)	3,16(0,98)	0,15
<b>Sevoflurano bolos %</b>	4,36(1,22)	-	
<b>Efedrina/atropina</b>	3(30%)/0(0%)	1(10%)/2(20%)	*

Los valores representan la media (DE) o n (%). \*Los datos cualitativos no muestran valor de la p porque su análisis está invalidado debido al número de datos por celda  $N < 5$  en más del 20 % de las celdas PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardiaca; Variación: resta de los valores pre-bolo menos post-bolo.

## RESULTADOS SOBRE LA RAPIDEZ Y LA CALIDAD DEL DESPERTAR DE LOS PACIENTES:

El tiempo de cirugía y de extubación fue similar en ambos grupos (Tabla 8). La calidad del despertar quedó recogida al minuto y a los 5 minutos desde la extubación (Tabla 10).

*Tabla 10: Calidad de la recuperación anestésica.*

	Sevoflurano	Remifentanilo
Recuperación 1 <sup>er</sup> minuto		
Agitado	1 (9,1%)	2 (20%)
Consciente	7 (73,6%)	5 (50%)
Solo responde a órdenes verbales	3 (27,3%)	3 (30%)
Solo responde al dolor	0	0
Recuperación 5 <sup>o</sup> minuto		
Agitado	3 (27,3%)	2 (20%)
Consciente	8 (72,7%)	8 (80%)
Solo responde a órdenes verbales	0	0
Solo responde al dolor	0	0

*Los valores representan n (%). \*Los datos cualitativos no muestran valor de la p porque su análisis esta invalidado debido al número de datos por celda  $n < 5$  en más del 20 % de las celdas*

Todos los pacientes se mantuvieron un mínimo de 24 horas de ingreso en la Reanimación postquirúrgica y durante ese tiempo tuvieron una situación estable. Sólo hubo una incidencia en un paciente del grupo remifentanilo el cual presentó una hemorragia en las primeras 24 horas que requirió transfusión sanguínea (Tabla 8).

## ANÁLISIS DE LOS MEDIADORES SISTÉMICOS INFLAMATORIOS:

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados en las concentraciones de hormonas o citoquinas liberadas en el proceso perioperatorio de estos pacientes. Los datos de ambos grupos se muestran representados como diagramas de cajas (Figuras 16, 17, 18, 19, 20). Se adjuntan los valores de las concentraciones inmuno-hormonales en las tablas del Anexo.

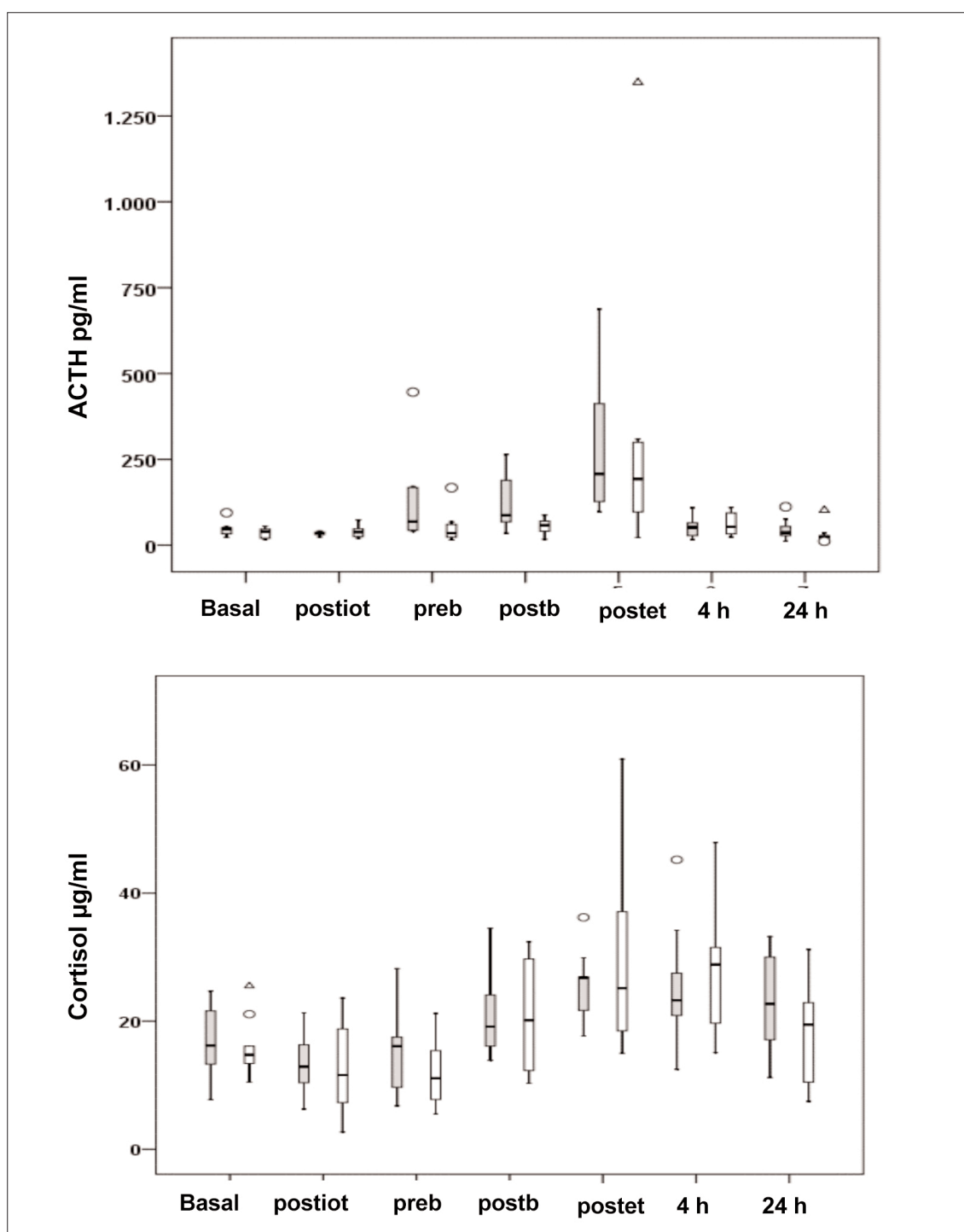


Figura 16: Concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.

No diferencias significativas entre grupos.

Caja color gris: sevoflurano; caja color blanco: remifentanilo

Postiot: postintubación; preb: pre bolo; postb: postbolo; postet: postextubación.

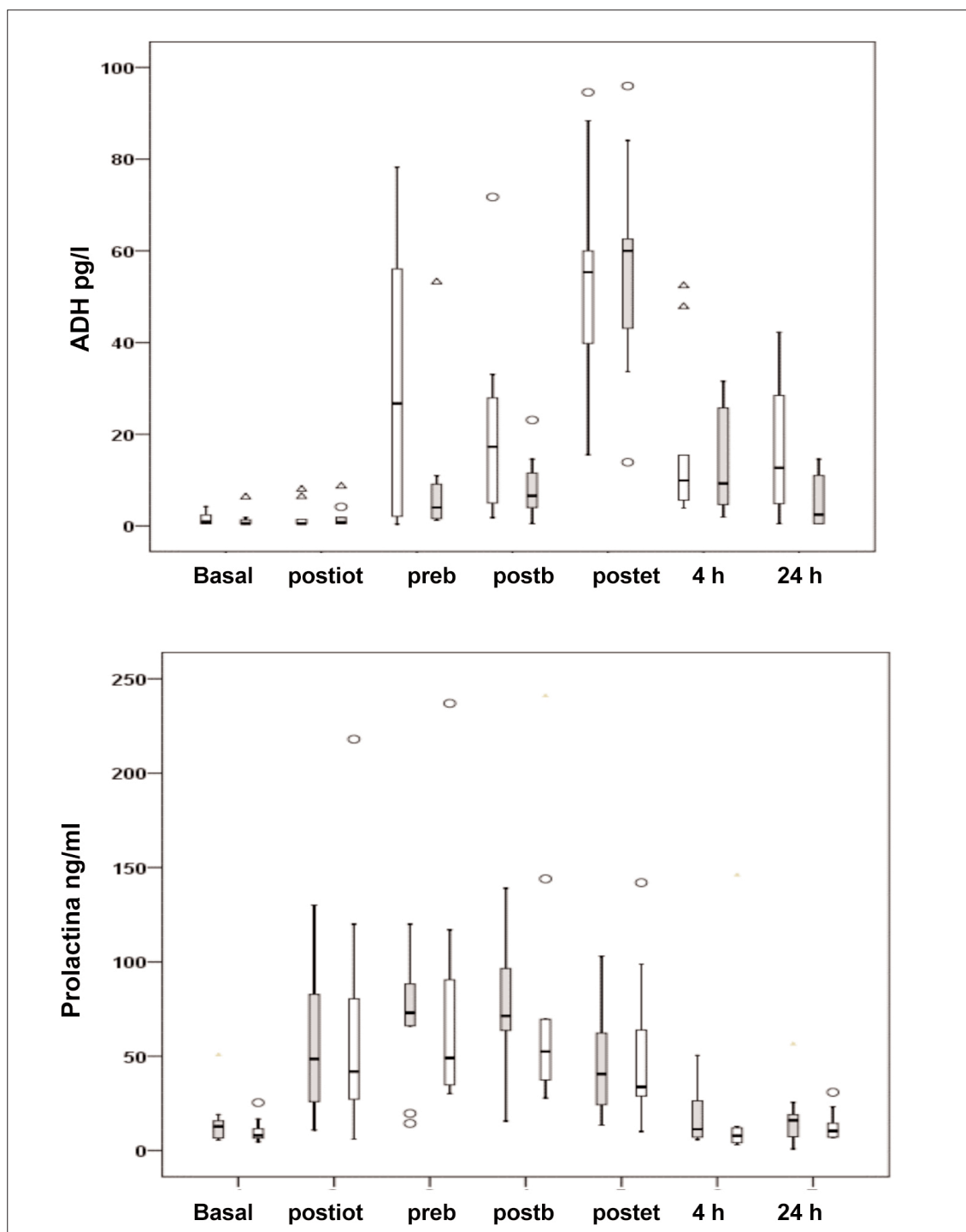


Figura 17: Concentraciones plasmáticas de ADH y prolactina del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.

No diferencias significativas entre grupos.

Caja color gris: sevoflurano; caja color blanco: remifentanilo

Postiot: postintubación; preb: pre bolo; postb: postbolo; pos-et: postextubación.

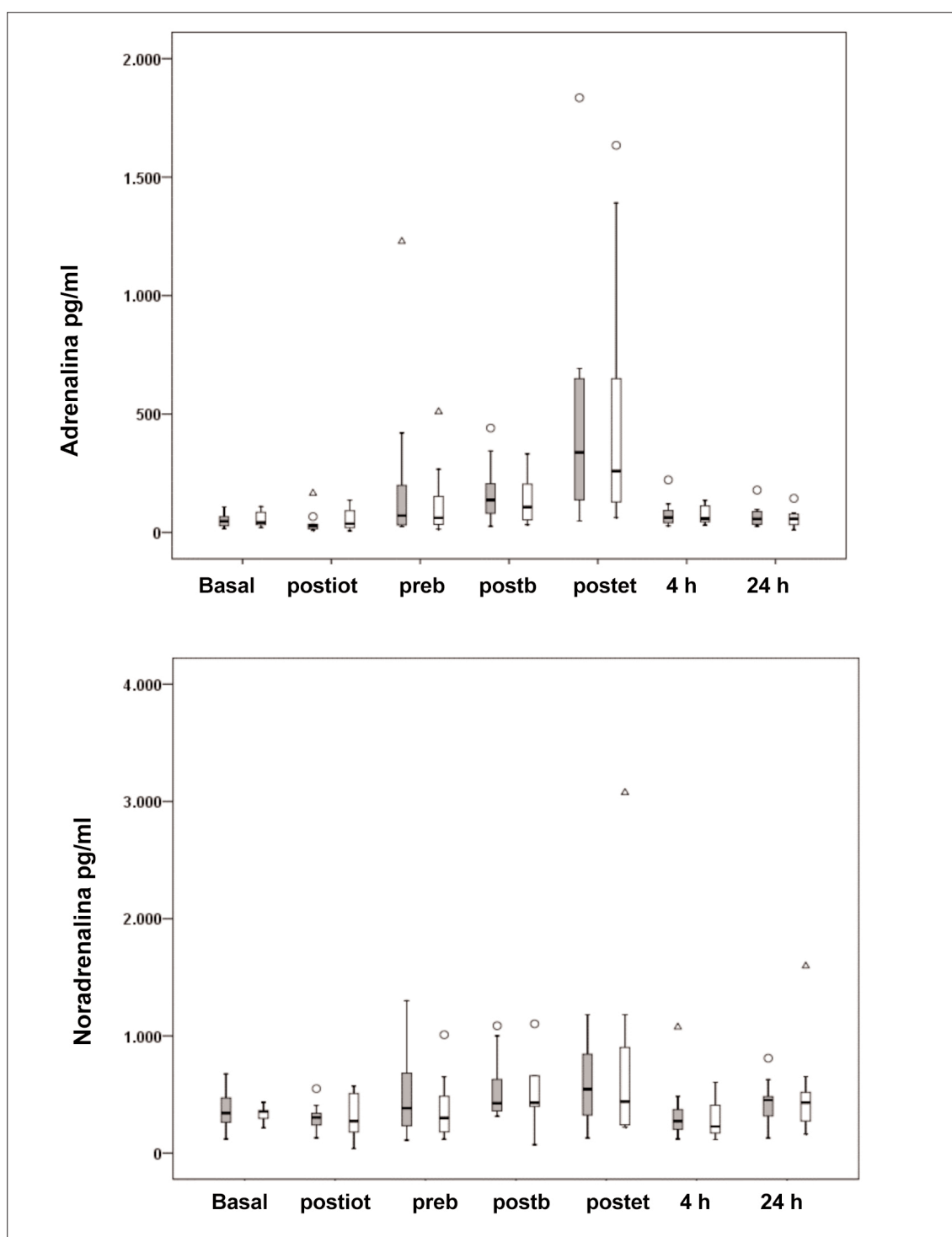


Figura 18: Concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.

No diferencias significativas entre grupos.

Caja color gris: sevoflurano; caja color blanco: remifentanilo

Postiot: postintubación; preb: pre bolo; postb: postbolo; postet: postextubación.

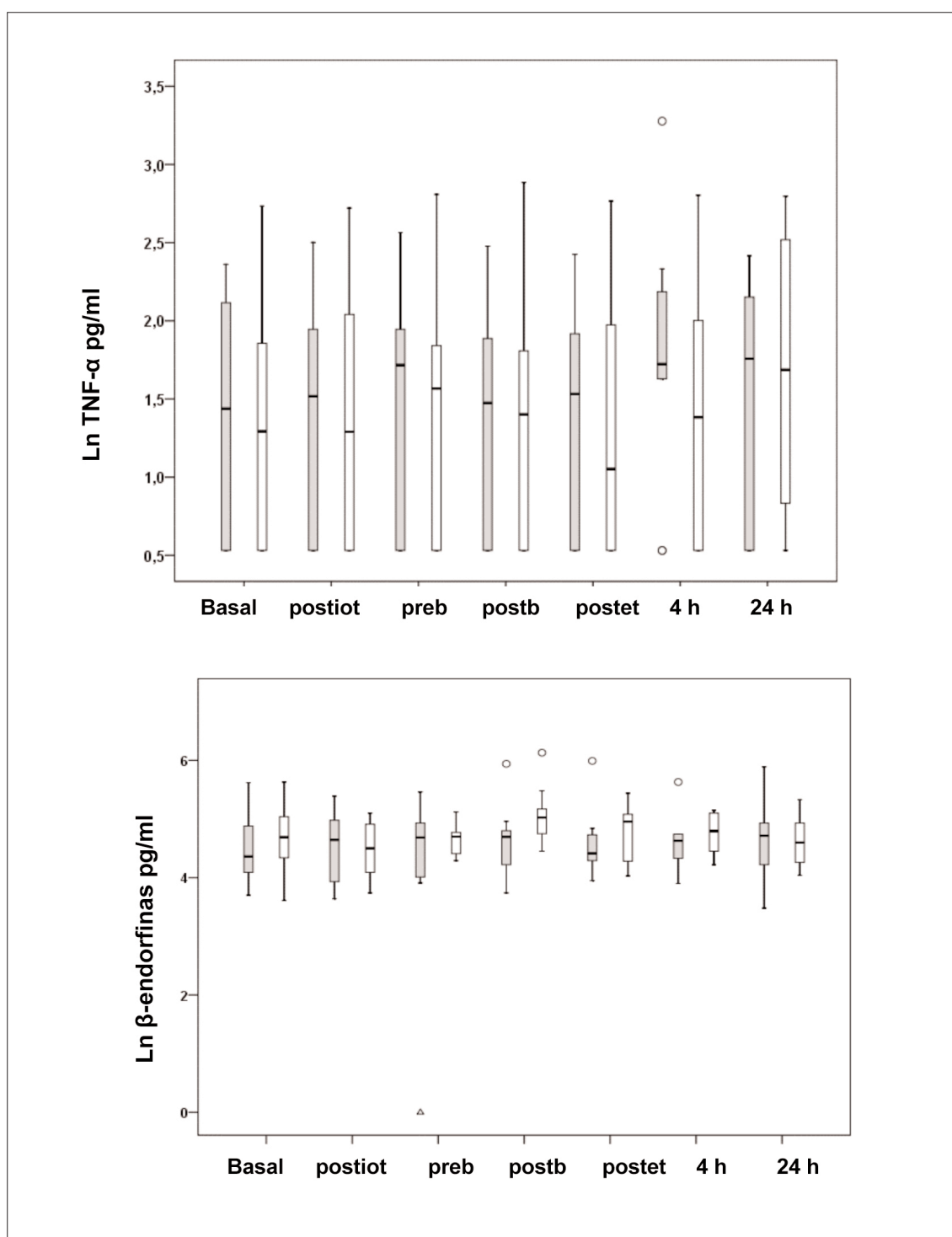


Figura 19: Concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  y  $\beta$ -endorfina del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.

No diferencias significativas entre grupos.

Caja color gris: sevoflurano; caja color blanco: remifentanilo

Postiot: postintubación; preb: pre bolo; postb: postbolo; post-et: postextubación;

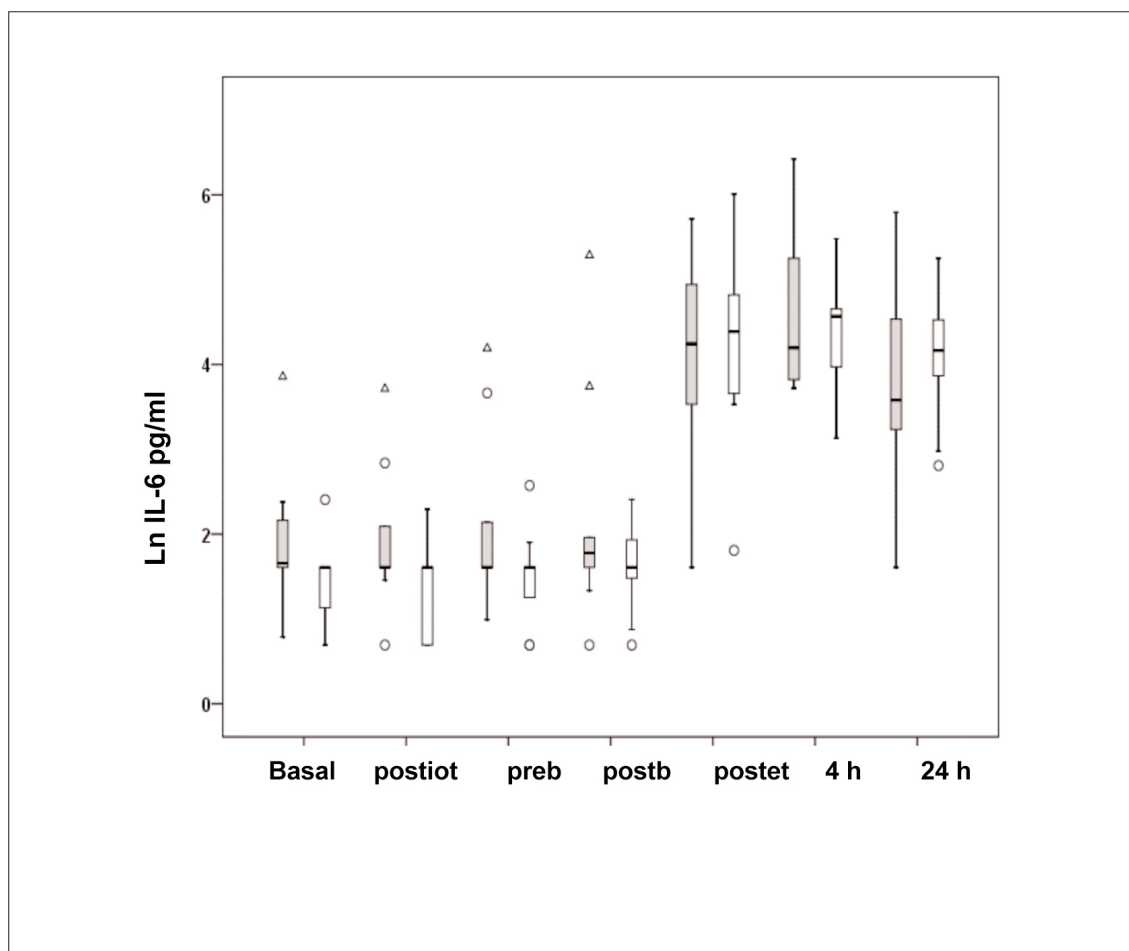


Figura 20: Concentraciones plasmáticas de IL-6 del grupo sevoflurano y remifentanilo durante el protocolo de estudio.

No diferencias significativas entre grupos.

Caja color gris: sevoflurano; caja color blanco: remifentanilo.

Postiot: postintubación; preb: pre bolo; postb: postbolo; postet: postextubación.

También se realizó el tratamiento de los datos de todos los pacientes, para analizar la evolución temporal de las concentraciones de hormonas y citoquinas durante el estudio.

En este análisis se excluyeron las determinaciones de los momentos pre y postbolo farmacológico, ya que la respuesta a los dos fármacos no era el objeto de este análisis. Se buscó la significación estadística respecto a la concentración basal determinada. Los datos aparecen representados en diagramas de cajas (Figuras 21-25).

La concentración de ACTH y cortisol mostraron diferencias en la determinación post-extubación. Posteriormente no se detectaron diferencias a las 24 horas de la intervención (Figura 21).

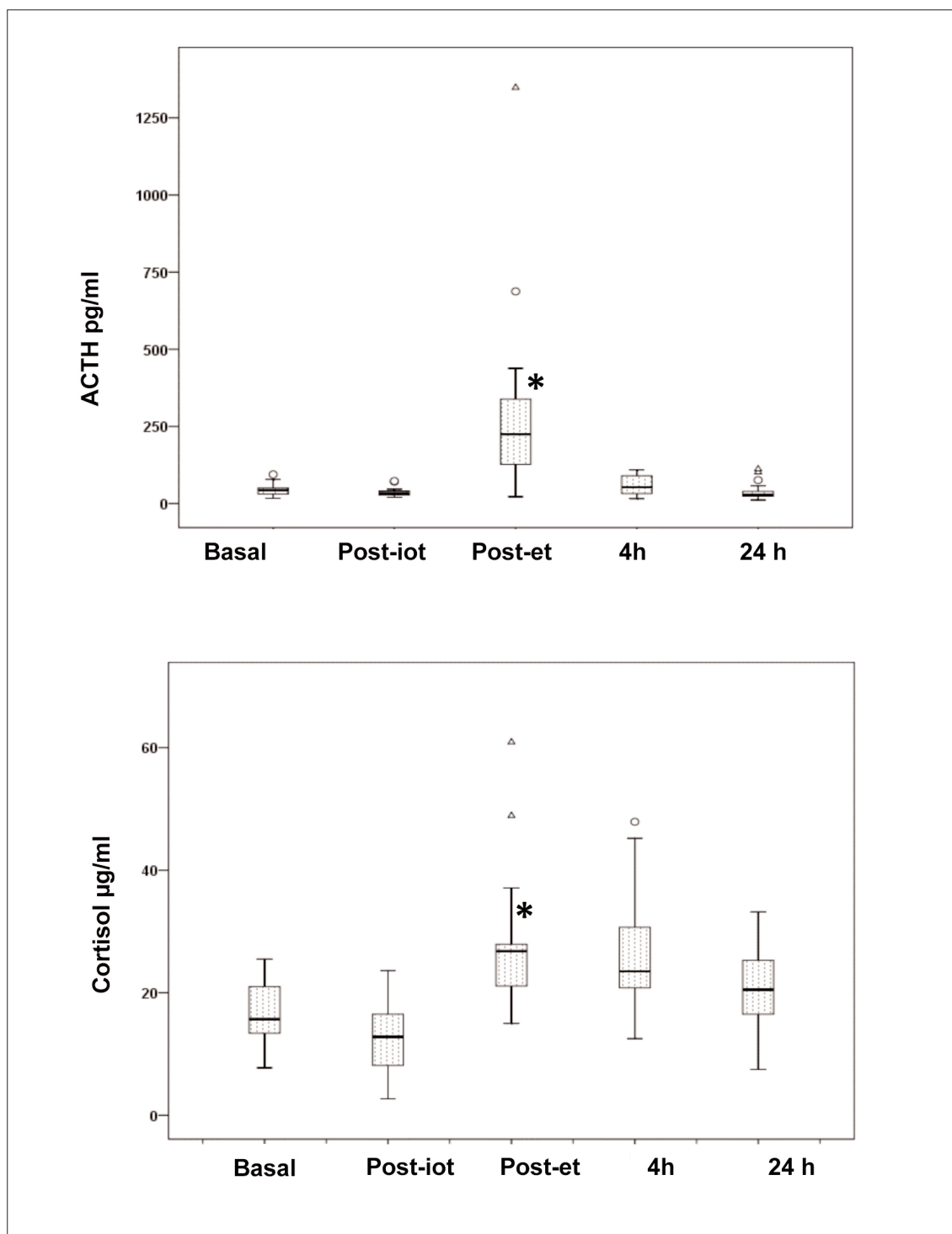


Figura 21: Concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol.

Distribución de las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol de todos los pacientes (n=21) con respecto al tiempo. \* $p < 0,01$  respecto a la concentración basal.

Postiot: postintubación; postet: postextubación.



En la determinación de ADH se encontraron diferencias en la determinación postextubación y tendencia a la normalización posterior en las 24 horas postcirugía (Figura 22). La prolactina se elevó de forma significativa respecto al valor basal, precozmente, en postintubación y en la extubación del paciente, retornando a valores basales, posteriormente, en el postoperatorio (Figura 22).

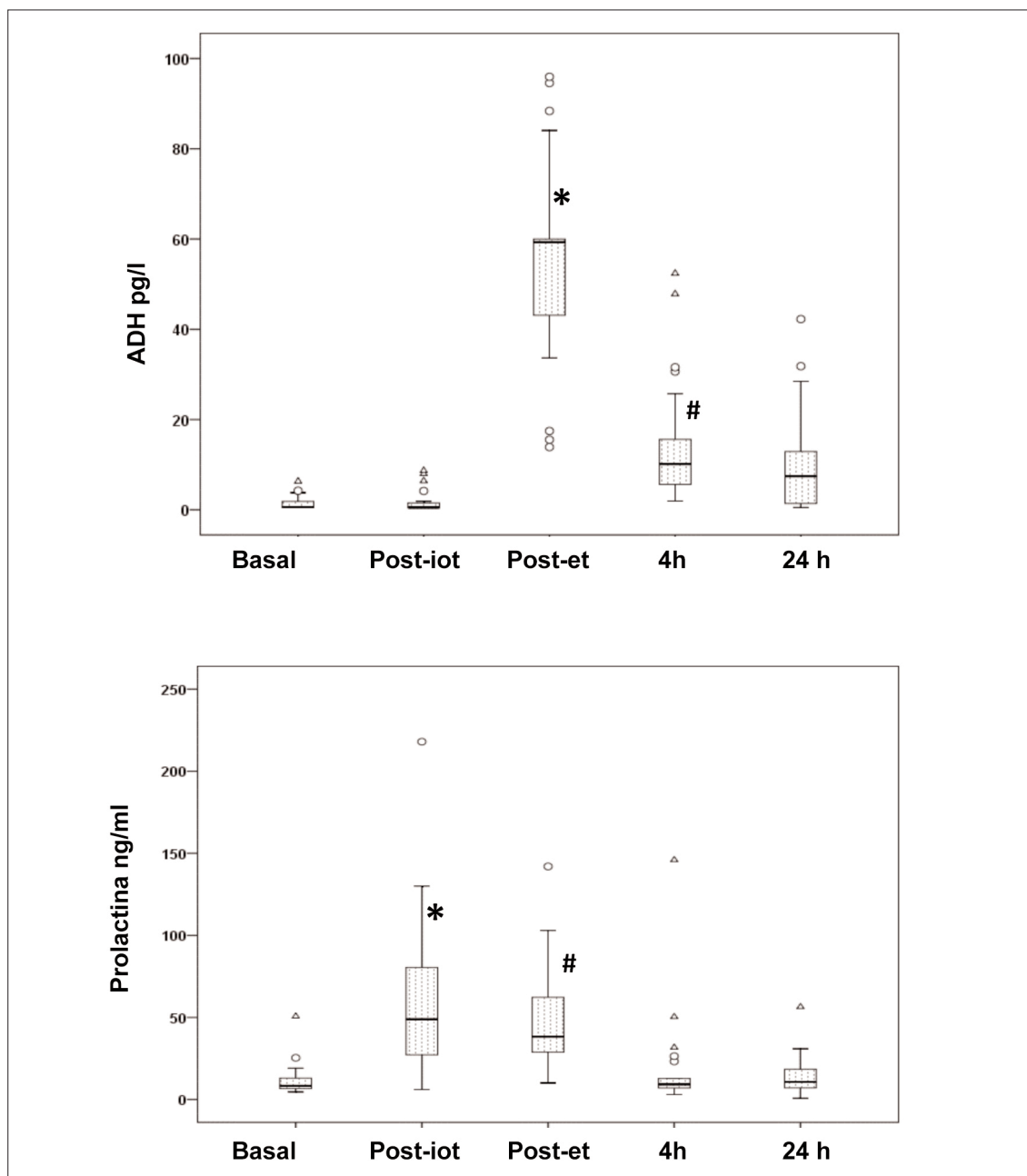


Figura 22: Concentraciones plasmáticas de ADH y prolactina.

Distribución de las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol de todos los pacientes ( $n=21$ ) con respecto al tiempo. . \* $p<0,01$  y #  $p<0,05$  respecto a la concentración basal.

Postiot: postintubación; postet:postextubación.

Los valores de adrenalina y noradrenalina mostraron diferencias en los valores basales y respecto a la extubación de los pacientes (Figura 23).

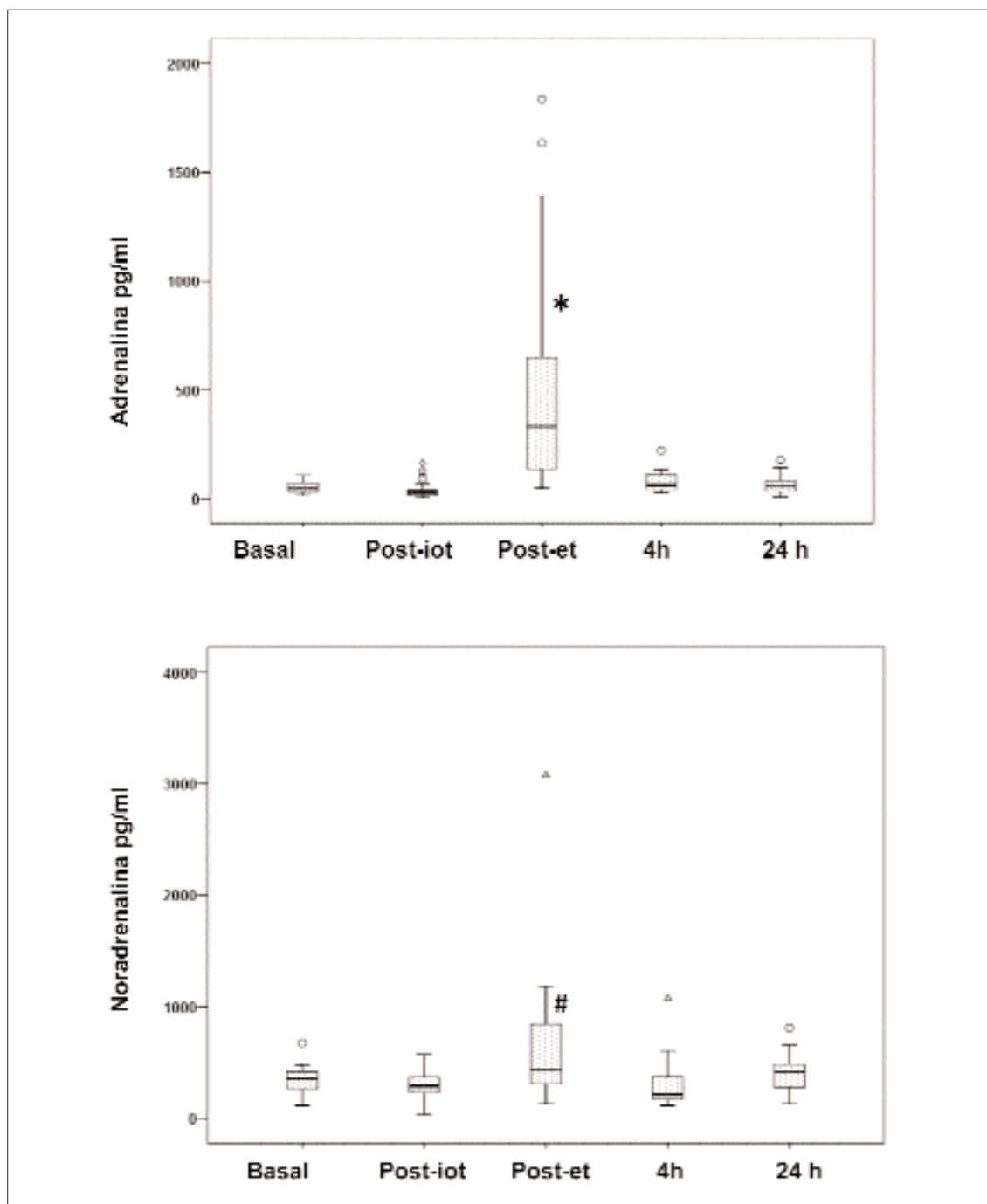


Figura 23: Concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina.  
Distribución de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina de todos los pacientes ( $n=21$ ) con respecto al tiempo. \* $p<0,01$  y #  $p<0,05$  respecto a la concentración basal.  
Postiot: postintubación; postet: postextubación.

Ni el TNF- $\alpha$  ni la  $\beta$ -endorfina mostraron diferencias entre los distintos momentos analizados (Figura 24).

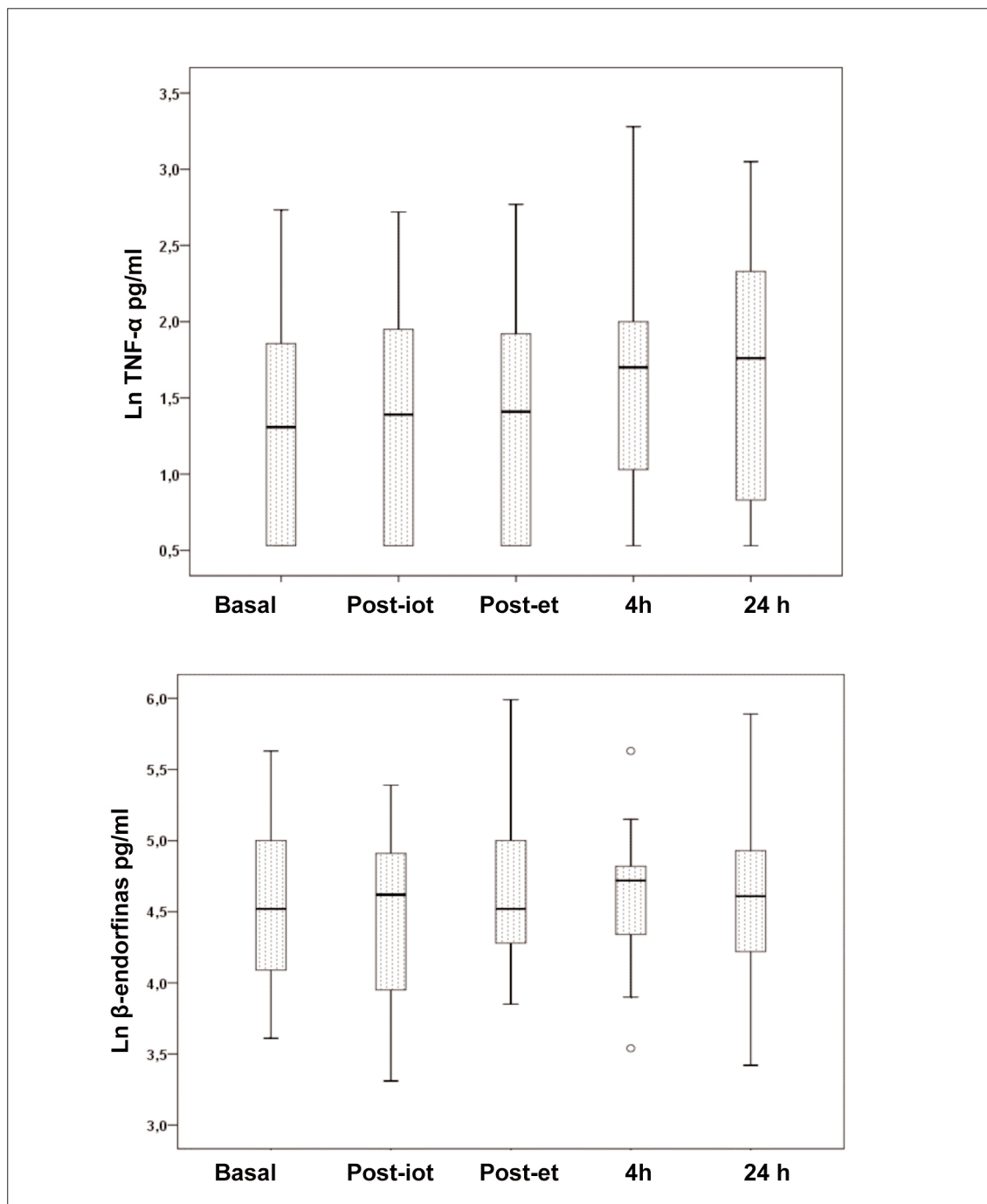


Figura 24: Concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  y  $\beta$ -endorfina.

Distribución de las concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  y  $\beta$ -endorfina de todos los pacientes ( $n=21$ ) con respecto al tiempo.

Postiot: postintubación; postet:postextubación.

La IL-6 presentó un patrón de elevación significativa tras la extubación, a las 4 horas y las primeras 24 horas de la cirugía (Figura 25).

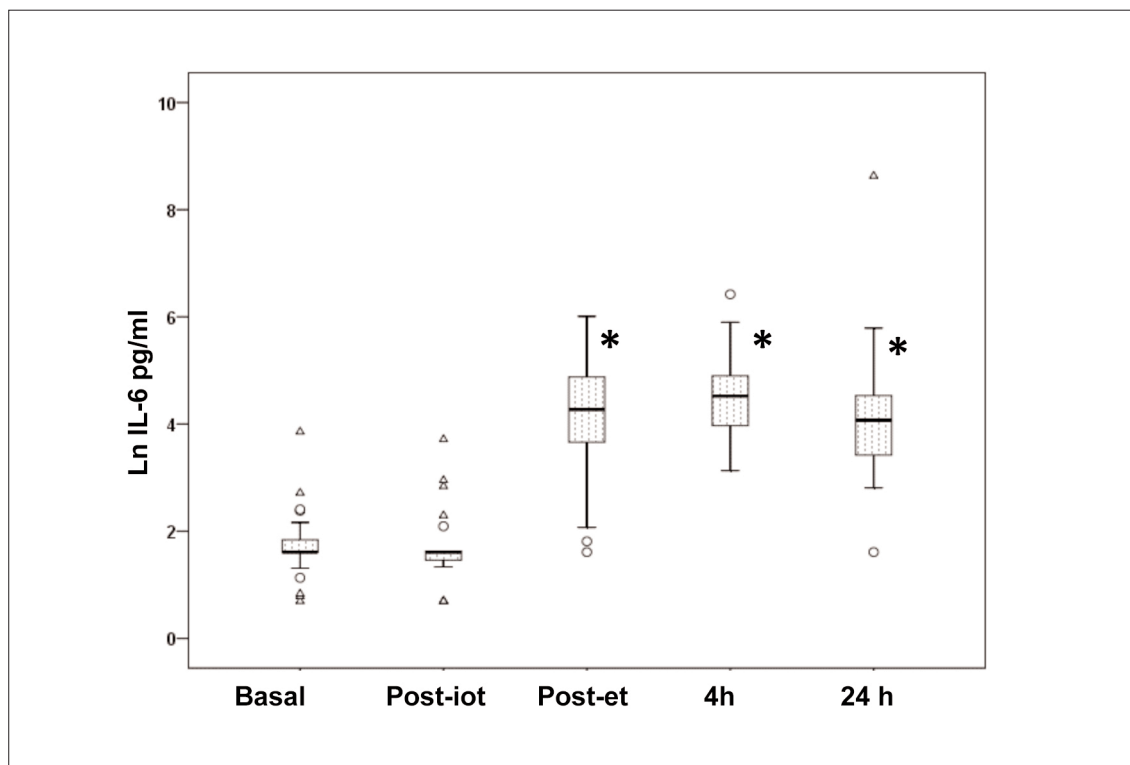


Figura 25: Concentraciones plasmáticas de IL-6.

Distribución de las concentraciones plasmáticas de IL-6 de todos los pacientes ( $n=21$ ) con respecto al tiempo. \* $p<0,01$  respecto a la concentración basal.

Postiot: postintubación; postet:postextubación.

No se encontraron correlaciones clínicamente significativas entre el tiempo hasta la administración del primer bolo, ni en la duración de la intervención con los parámetros inflamatorios estudiados. Tampoco se ha observado correlación clínicamente significativa o un patrón entre las distintas hormonas y citoquinas valoradas.

## 2.- HIPERALGESIA POSTOPERATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS

El estudio incluyó 34 pacientes. Se excluyeron dos pacientes del grupo remifentanilo (uno por dolor incontrolado y otro por hemorragia importante en el intraoperatorio) y dos del grupo sevoflurano por recogida incompleta de los datos del protocolo del estudio que hacían inviable su evaluación.

### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DATOS ANESTÉSICO-QUIRÚRGICOS GENERALES DE LOS PACIENTES:

Los datos demográficos de los pacientes y los datos de la intervención quedan recogidos en la Tabla 11. Los grupos se consideraron homogéneos, pero se extubaron antes, de un modo significativo, que los pacientes del grupo remifentanilo.

*Tabla 11: Datos demográficos y de la técnica anestésico-quirúrgica realizada en los pacientes.*

	Sevoflurano	Remifentanilo	p
n	15	15	
Edad (años)	69,3 (10,9)	69 (12,4)	0,87
Peso	66,8 (14,3)	67,4 (13)	0,77
Tipo de cirugía			
AAP	0 (0%)	3 (20%)	
Colectomía	1 (6,6%)	0 (0%)	
Colon derecho	2 (13,3%)	2 (13,3%)	
Fístula	2 (13,3%)	0 (0%)	
HCI	6 (40%)	3 (13,3%)	
RAB	4 (26,6%)	7 (46,7%)	
Duración de la cirugía (min)	180,3 (78,3)	174,6 (68,4)	0,87
Tiempo de extubación (min)	12,3 (5,8)	8,33 (2,6)	0,03

*Los valores representan la media (DE) o n (%)*

*AAP: amputación abdominoperineal; HCI: hemicolectomía izquierda; RAB: resección anterior baja.*

### RESULTADOS HEMODINÁMICOS Y DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA:

Los datos sobre el protocolo intraoperatorio se recogen en la Tabla 12. Se precisó más control hemodinámico en los pacientes del grupo remifentanilo. No hubo diferencias en incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios y ningún paciente sufrió depresión respiratoria.

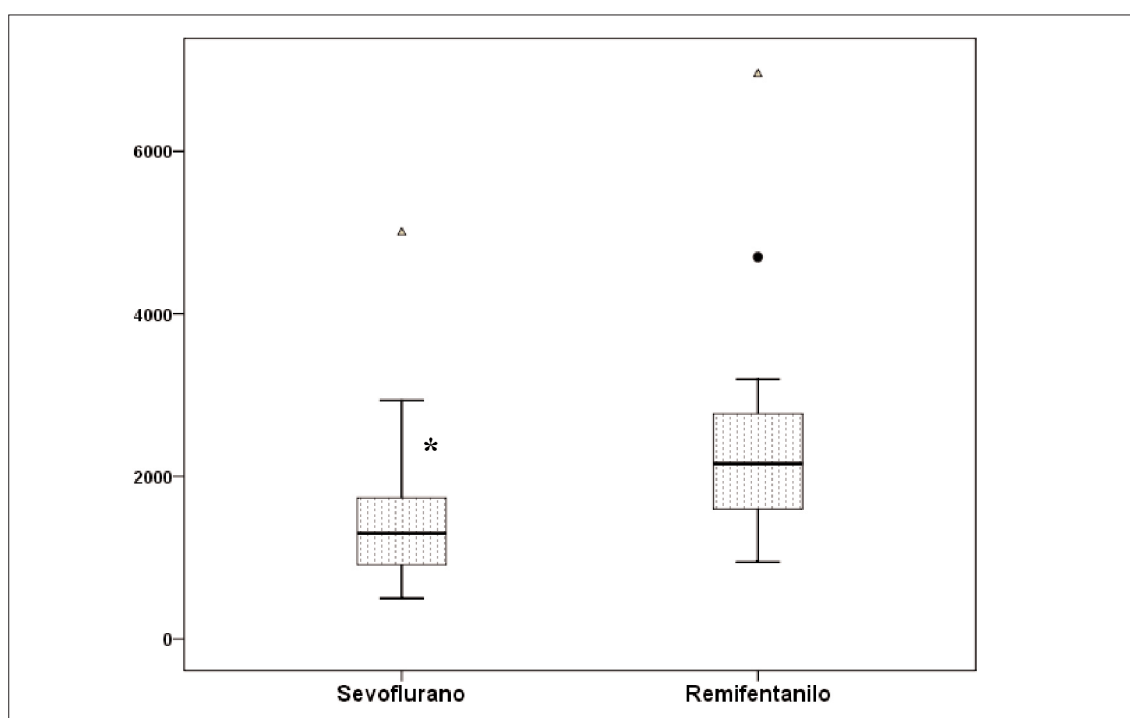
*Tabla 12: Variables del control hemodinámico intraoperatorio, del desarrollo del protocolo y evolución postoperatoria.*

	Sevoflurano	Remifentanilo	p
n	15	15	
Atropina	2 (13,3%)	3 (20%)	0,5
Fármacos vasoactivos	2 (13,3%)	9 (60%)	0,01
Num. dosis efedrina	2 (8,6)	6 (20,22)	0,43
Bolos HD	4,5 (3,2)	4 (5,1)	0,39
Bolos BIS	1,73 (2,5)	2,5 (4,7)	0,83
Rescate HD	5 (33,3%)	2 (13,3%)	0,19
Rescate BIS	0 (0%)	3 (20%)	0,11
Complicaciones: vómitos	6 (40%)	6 (40%)	0,65
Satisfacción	4,73 (0,45)	4,2 (1,1)	0,34

*Los valores representan la media (DE) o n (%)*

*HD: hemodinámicos.*

El consumo de remifentanilo fue significativamente mayor en el grupo remifentanilo (Figura 26).



*Figura 26: Comparación dosis total de remifentanilo del grupo sevoflurano frente a grupo remifentanilo. \*  $p < 0,05$ .*

Se calculó la dosis de remifentanilo ajustada por peso y tiempo en  $\mu\text{g/kg/min}$  y se encontraron diferencias significativas entre grupos (Tabla 13).

Tabla 13: Evaluación del consumo de opioides, la analgesia y sedación durante el estudio.

	Sevoflurano	Remifentanilo	p
n	15	15	
Dosis Remifentanilo ( $\mu\text{g}$ )	1599,3 (1136,6)	2510 (1561)	0,016
Dosis Remifentanilo ( $\mu\text{g/kg/min}$ )	0,11 (0,07)	0,25 (0,21)	0,014
Dosis intraoperatoria morfina (mg)	7 (4,1)	11,9 (5,6)	0,16
Dosis inicial morfina (mg)	7 (4,13)	11,9 (5,8)	0,012
Dosis morfina 24 horas (mg)	16,18 (13,08)	33,9 (17,3)	0,002
AUC EVA	51,2 (53,3)	68 (25,9)	0,12
AUC Ramsay	23,8 (3,5)	22,6 (8,9)	0,37

Los valores representan la media (DE) o n (%)

AUC, determinamos el area debajo de la curva de la valoración del dolor con la escala EVA y de la sedación con la escala Ramsay.

#### RESULTADOS DEL DOLOR POSTOPERATORIO:

La dosis inicial de morfina no mostró diferencias significativas, pero la dosis de control inicial del dolor y la administrada en las 24 horas del postoperatorio fue significativamente mayor en el grupo remifentanilo (Tabla 13 y Figuras 27 y 28).

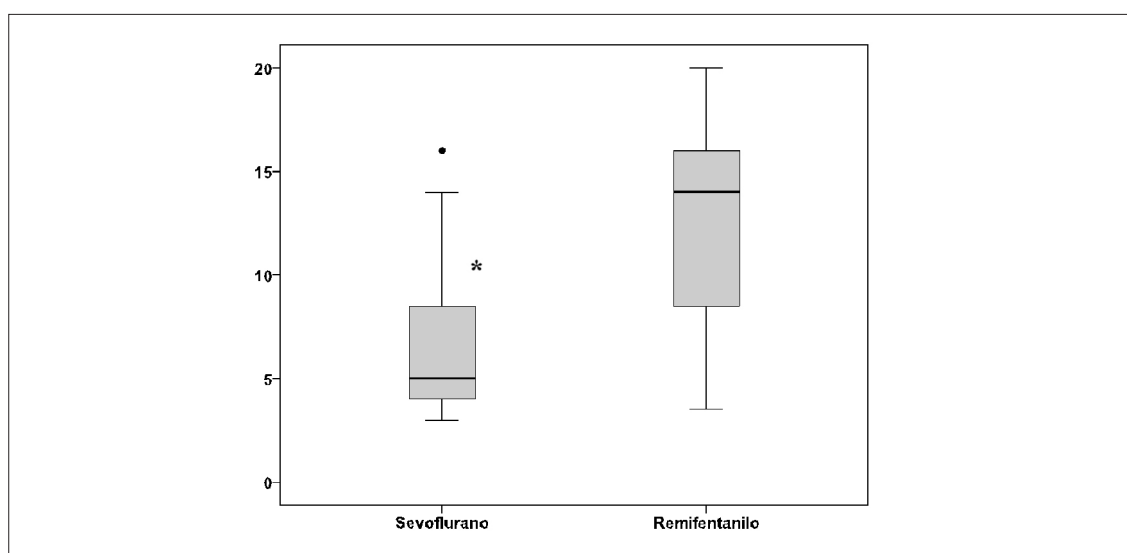


Figura 27: Comparación dosis de inicial para control del dolor de morfina en grupo sevoflurano frente a grupo remifentanilo. \*  $p < 0,05$ .

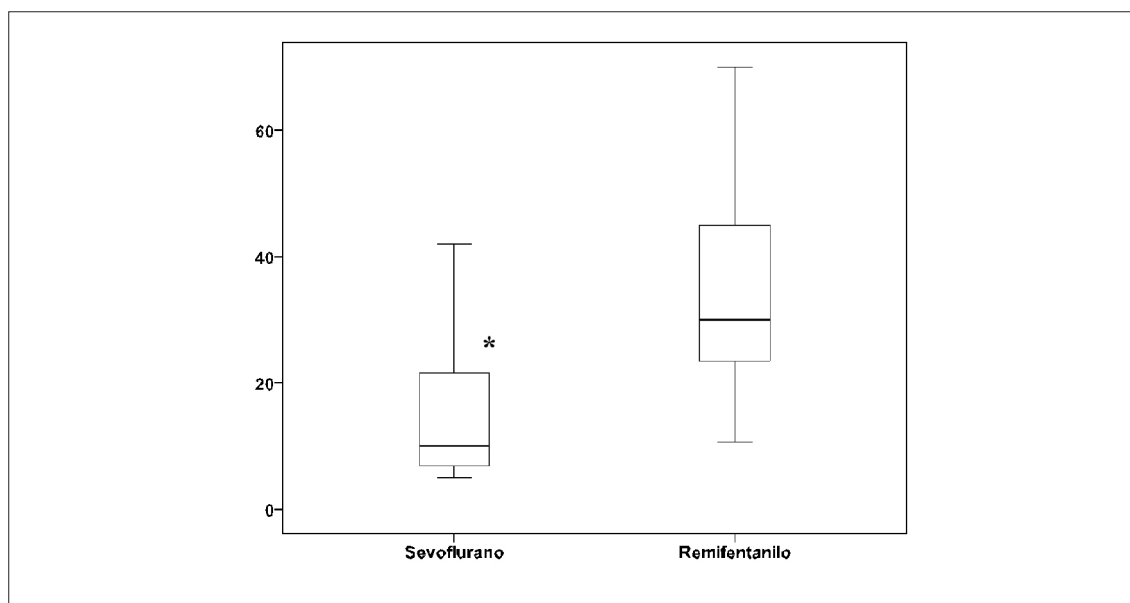


Figura 28: Comparación dosis de morfina total en 24 horas para control del dolor en grupo sevoflurano frente a grupo remifentanilo. \*  $p < 0,05$ .

La valoración del dolor no mostró diferencias significativas aunque con una clara tendencia a la significación en el control del dolor del grupo sevoflurano (Tabla 13). Esta tendencia se observa en los diagramas de barras que comparan el EVA respecto al tiempo entre los grupos (Figura 29).

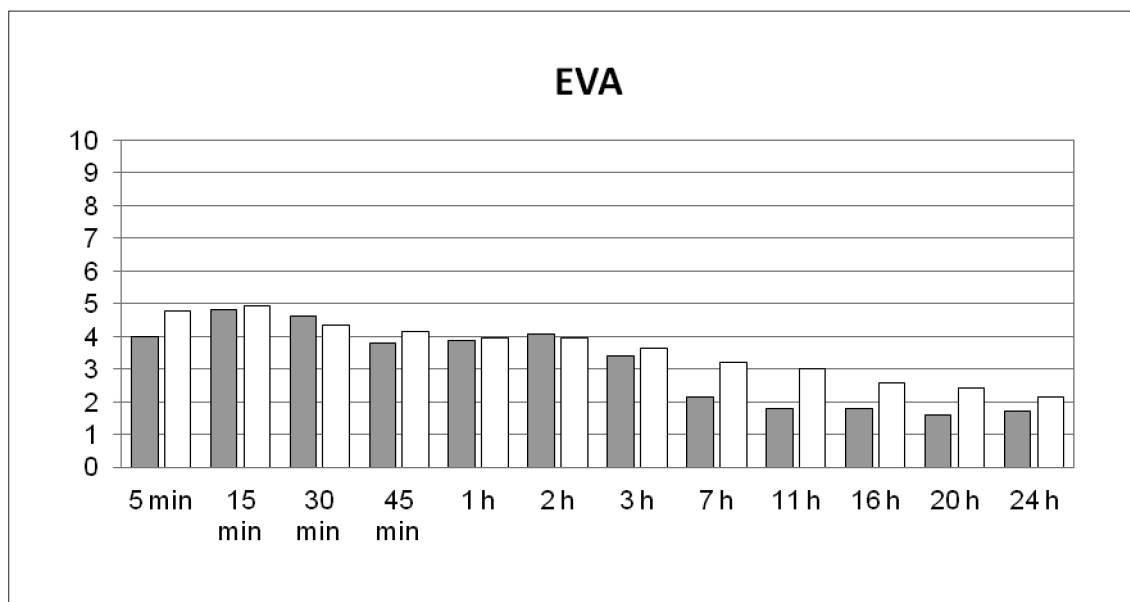


Figura 29: Diagrama de barras que representa la evolución temporal del EVA entre grupos. Sevoflurano representado como barra gris y remifentanilo como blanca.



El tiempo de control del dolor valorado para alcanzar un EVA < 3 se representa con las curvas de supervivencia y se muestra control más precoz en el grupo sevoflurano pero sin diferencias significativas, *test log rank*  $p=0,33$  (Figura 30).

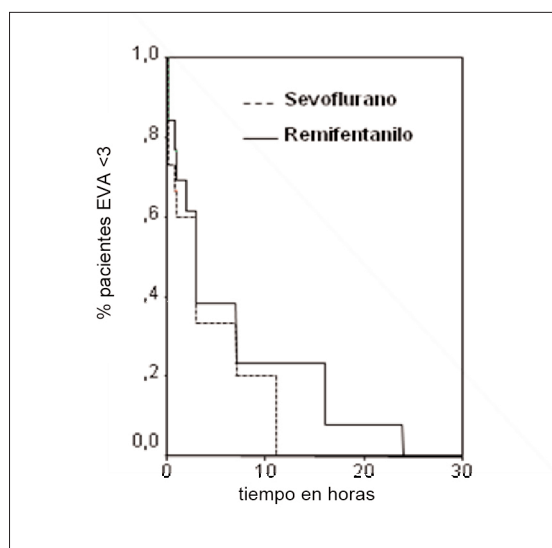


Figura 30: Curva de Kaplan-Meier que representa el tiempo que tardan los pacientes en controlar el dolor, valorado como EVA < 3.

Línea discontinua sevoflurano y continua remifentanilo ( $p=0,33$  log Rank test).

La escala Ramsay no mostró diferencias significativas. La sedación respecto al tiempo y entre grupos se puede observar en la grafica de diagrama de barras (Figura 31).

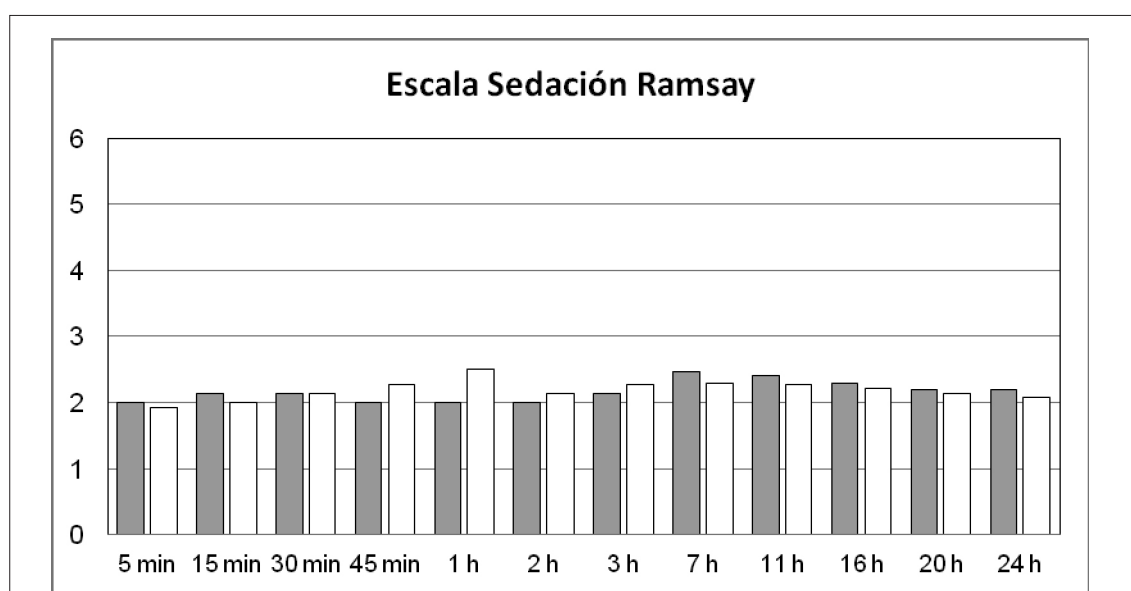


Figura 31: Diagrama de barras que representa la evolución temporal de la escala de sedación Ramsay entre grupos. Sevoflurano representado como barra gris y remifentanilo como blanca.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la satisfacción global de los pacientes entre ambos grupos (Tabla 12).

El análisis de correlación del tiempo quirúrgico con respecto al consumo de morfina no mostró una asociación significativa.

La correlación del área debajo de la curva del EVA respecto al consumo de morfina en el grupo sevoflurano mostró una  $r$  de 0,611 con  $p < 0,001$ . Esa correlación no fue significativa en el grupo remifentanilo,  $r = 0,48$ ,  $p = 0,082$  (Figura 32).

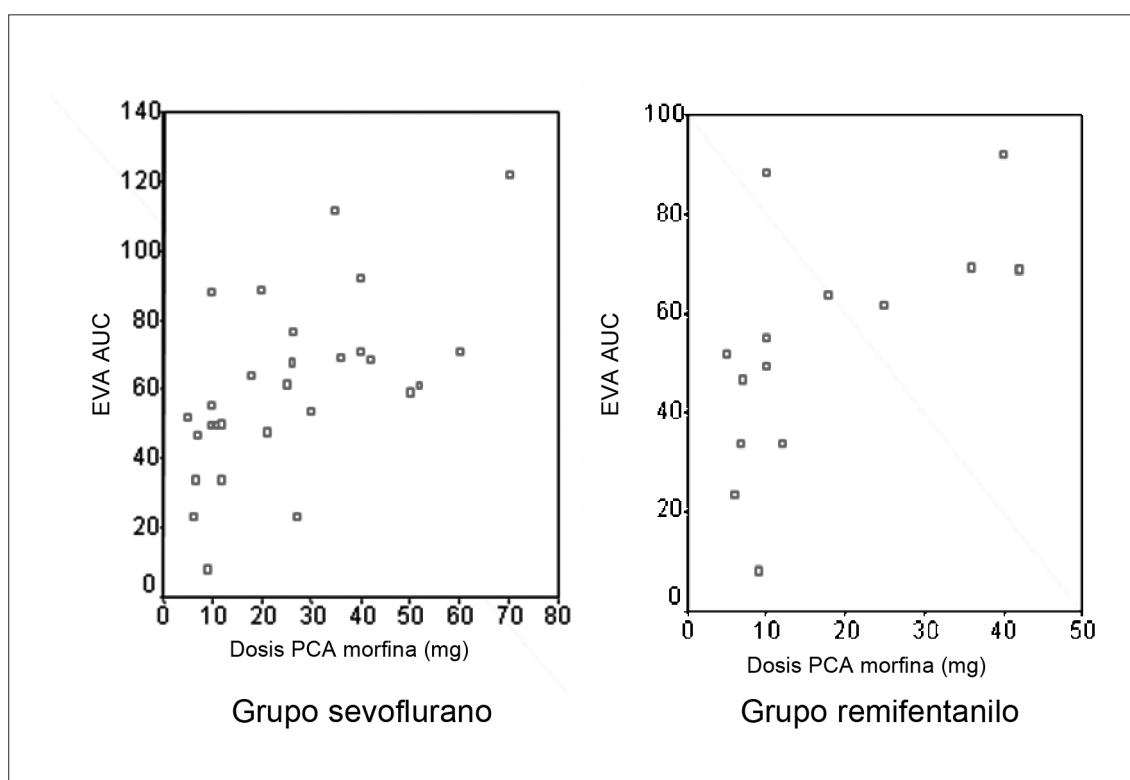


Figura 32: Grafica de correlación del EVA con el consumo de morfina grupo sevoflurano ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,01$ ) y grupo remifentanilo ( $r = 0,481$ ;  $p = 0,082$ ).

---

## DISCUSIÓN

---

## DISCUSIÓN

### 1.- ESTUDIO DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA, NEUROENDOCRINA E INMUNE CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS

En este estudio se compara, por primera vez, la respuesta inflamatoria al estrés quirúrgico con una técnica basada en la administración de bolos de anestésico inhalatorio, sevoflurano, y otra, basada en la administración de remifentanilo intravenoso, para controlar la respuesta nociceptiva refleja intraoperatoria.

Las concentraciones de mediadores inflamatorios constituyen indicadores directos del estrés perioperatorio, mientras que los cambios hemodinámicos se consideran los indicadores indirectos de esta respuesta. Las respuestas hemodinámicas que se observan ante la agresión quirúrgica consisten en elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.

Actualmente ningún fármaco anestésico se usa de forma aislada para abarcar todos los componentes de la anestesia. El remifentanilo es un opioide potente, pero sin capacidad de producir niveles de hipnosis adecuados para llevar a cabo una intervención quirúrgica.

En la literatura se observa un mejor control de las respuestas hemodinámicas intraoperatorias ante los estímulos nociceptivos si se asocia con un anestésico inhalatorio, que si se asocia con un hipnótico intravenoso (61, 173, 174). El anestésico inhalatorio sevoflurano, a dosis habituales, es un fármaco que produce inconsciencia pero además ha demostrado poseer efectos antinociceptivos (11, 12, 59). Los efectos antinociceptivos del sevoflurano nos llevaron, en un trabajo previo, a usarlo como bolo inhalatorio para contrarrestar las respuestas hemodinámicas que aparecían en el intraoperatorio de los pacientes (90). El concepto de bolo inhalatorio se basa en la definición del concepto de concentración alveolar mínima CAM. Sabemos que a una dosis adecuada de fármacos inhalatorios se pueden abolir las respuestas adrenérgicas y el movimiento que aparece ante los estímulos quirúrgicos. La CAM y la CAM BAR del sevoflurano se reducen con la asociación de opioides. Sin embargo, la CAM awake del sevoflurano no se modifica a pesar de los efectos del opioide. Esta variable es debida a los efectos supraespinales del inhalatorio (11, 12, 59).

La dosificación de anestésico halogenado a elevadas concentraciones, para contrarrestar las respuestas hemodinámicas desencadenadas por la intervención quirúrgica, produciría inestabilidad hemodinámica según algunos autores (32). Los resultados del estudio previo

demonstraron que la asociación de ambos fármacos, más la dosificación de forma puntual de bolos inhalatorios, ante respuestas nociceptivas no producía inestabilidad y era seguro para los pacientes (90). Estos resultados favorables no se evidenciaron sin embargo con el uso de bolos de remifentanilo (90). No obstante ambos fármacos se pueden usar en combinación para que la sinergia en la antinocicepción disminuya los efectos secundarios de ambos fármacos por separado (173, 175).

Otros artículos científicos reafirman la eficacia del uso de sevoflurano a elevadas concentraciones para control de respuestas nociceptivas. La intubación orotraqueal en adultos sólo con sevoflurano requiere alcanzar una concentración de 5,4 vol. % al final de la espiración (42, 176-179). La técnica de inducción inhalatoria es un buen método para la intubación orotraqueal y se ha empleado incluso en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin efectos hemodinámicos relevantes (28, 176, 180-182). En nuestro caso se realizó la intubación con 3,11 vol % de sevoflurano asociado con remifentanilo durante la inducción sin alteraciones hemodinámicas asociadas. En trabajos previos se determina que si se asocia remifentanilo a sevoflurano, se podría usar una concentración al final de la espiración del 2,5 vol % (179, 183). El empleo de concentraciones de inhalatorio menores puede empeorar no obstante las condiciones para la intubación orotraqueal (42, 178). El remifentanilo atenúa la respuesta a la intubación orotraqueal pero tiene el inconveniente de asociar frecuentemente bradicardia (70, 74). Los pacientes del grupo remifentanilo, en este estudio, presentaron una mayor tendencia a la bradicardia y mayor necesidad de atropina, administrada de forma intravenosa.

Se encuentran ampliamente documentados en distintos trabajos de investigación otros beneficios de los anestésicos inhalatorios a nivel cardiovascular (34, 38, 184, 185). La literatura científica sugiere que los anestésicos inhalatorios presentan efectos cardioprotectores por preconditionamiento cardíaco (34-36, 186). No se conocen los mecanismos exactos, pero están claramente implicadas las citoquinas proinflamatorias.

Los estudios *in vivo* en cirugía de bypass coronario han demostrado un efecto beneficioso sobre la función miocárdica, las troponinas y una menor elevación de las citoquinas IL-6 e IL-8 (39). Además, diversos trabajos de Investigación demuestran que los anestésicos inhalatorios tras la isquemia reperusión reducen la adhesión de los neutrófilos e inhiben la migración de los mismos y la generación de radicales libres por las células inflamatorias, así como inhiben la liberación de citoquinas por las células mononucleares *in vitro* (39, 187). Para ratificar dicho efecto se ha usado sevoflurano en la solución cardiopléjica, durante la cirugía de reperusión coronaria y se ha demostrado inhibición sobre IL-6 y efectos

beneficiosos en la función miocárdica (188). La demostración del adecuado control neuroendocrino e inflamatorio en el postoperatorio es por tanto muy importante. Los opioides, sobre todo la morfina, han demostrado cardioprotección in vitro al actuar a nivel del receptor  $\delta$  del corazón (189-191). *Zhang et al.* (192) demostraron una disminución del área de infarto tras isquemia miocárdica con la administración de remifentanilo, pero también se ha demostrado in vitro, que el efecto protector es mayor cuando se combinan anestésicos inhalatorios con opioides (193).

El uso de dosis elevadas de opioides intraoperatorias, además de inestabilidad hemodinámica, puede producir despertares inadvertidos durante el procedimiento. No se debe disminuir la CAM del fármaco anestésico inhalatorio por debajo de la CAM awake y se debe asegurar la monitorización de la hipnosis, de un modo continuo, si basamos la anestesia principalmente en opioides (175, 194). En nuestro estudio, el análisis de BIS requirió la administración de bolos adicionales por falta de hipnosis sólo en los pacientes del grupo remifentanilo. La ventaja de la utilización de fármacos inhalatorios, para control de respuestas hemodinámicas ante estímulos quirúrgicos nociceptivos, es que la hipnosis está asegurada. Por un lado, las máquinas de anestesia de uso habitual monitorizan de forma continua los gases espirados durante el intraoperatorio asegurando la adecuada dosificación de anestésico inhalatorio. Por otro lado, en la literatura científica está demostrado que los valores de BIS tienen elevada correlación con el nivel de hipnosis producida por agentes inhalatorios (195, 196). La tecnología BIS es, sin duda, la mejor documentada en la literatura, de forma que únicamente este monitor ha demostrado reducir en un 80 % la incidencia de despertar intraoperatorio (nivel de evidencia I para pacientes de riesgo y II para la población general) (197). La mayoría de los trabajos de investigación valoran la hipnosis adecuada de los pacientes por la respuesta clínica (taquicardia, sudoración, hipertensión arterial) y, algunas de las respuestas hemodinámicas publicadas, pueden ser desencadenadas por una profundidad anestésica inadecuada, no por reflejos nociceptivos. En nuestro estudio, el nivel de BIS intenta controlar que algún episodio de despertar intraoperatorio sea la causa de alguna respuesta hemodinámica intraoperatoria. En el futuro, las técnicas anestésicas deberían estudiarse suplementando el uso de BIS con algún monitor que incluya la variación de la frecuencia cardíaca como indicador de nocicepción (81). La variación de la frecuencia cardíaca está mediada por cambios en el balance de la actividad simpática/parasimpática en el nodo sinoauricular cardíaco. El estrés en los pacientes ocasiona descenso en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, por descenso del tono vagal durante agresiones al organismo. Estos monitores podrían ser el futuro de la monitorización de la nocicepción.

## RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INMUNOLÓGICA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO:

La agresión al organismo desencadena una serie de respuestas hormonales, inmunes y metabólicas caracterizadas por una situación de hipermetabolismo. La magnitud de estos cambios es proporcional a la intensidad de la lesión. La traducción neuroendocrina de la agresión es la elevación de los niveles plasmáticos de hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, catecolaminas), así como de la hormona de crecimiento, aldosterona, ACTH, prolactina y ADH. Estas elevaciones representan la respuesta hipotalámica a los impulsos nociceptivos aferentes desde la zona quirúrgica mediante mecanismos inmuno-humorales. El control de la respuesta nociceptiva se correlaciona con el control de la respuesta al estrés.

Nuestro estudio no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las determinaciones plasmáticas de catecolaminas, hormonas de estrés o citoquinas antes, durante o en el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía torácica mayor. Sin embargo, la cinética de liberación de mediadores inflamatorios en ambos grupos, muestra elevación significativa de algunas determinaciones durante el periodo de estudio.

Durante la exposición a cualquier tipo de estrés, la respuesta normal es la estimulación de la secreción de cortisol y de su factor hipofisario regulador, la ACTH. Nuestro estudio muestra un pico máximo de cortisol postextubación. Con posterior tendencia a normalizar sus valores a las 24 horas de la intervención. La ACTH también aumenta significativamente después de la extubación. Aunque se incrementan los valores hormonales, sus niveles no son muy elevados y permanecen incluso en el rango de la normalidad. Los datos publicados en estudios realizados en pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos corroboran que el mayor incremento de cortisol y ACTH ocurren en las determinaciones realizadas post-extubación (100, 198, 199).

Durante la cirugía el mecanismo de retroalimentación normal del eje hipofisario-adrenal no es efectivo y puede verse el aumento simultáneo de la ACTH y del cortisol o incluso el cortisol se puede encontrar elevado en el intraoperatorio, antes que la ACTH. Además, en estos artículos científicos se muestra que los niveles de ACTH se normalizan con mayor rapidez que el cortisol, que puede permanecer elevado 24-48 horas tras el procedimiento (200).

Desde hace años, existe un debate sobre cuál debe considerarse la respuesta adecuada de los niveles de corticoides, en los pacientes críticos. El rango de concentraciones plasmáticas que se analiza en los estudios es extremadamente amplio y difícil de interpretar. Por eso, es difícil

intentar sacar conclusiones para realizar recomendaciones sobre el adecuado control de las respuestas corticoidea (201). Asimismo, en diversos artículos científicos se observa una disociación del cociente ACTH/cortisol en las fases crónicas de los enfermos graves. En el postoperatorio de los pacientes oncológicos se puede detectar esta disociación si éstos presentan una peor evolución o una cáncer más avanzado (202, 203).

Tras la revisión de la literatura científica sobre el control de la respuesta corticoidea, encontramos que los resultados son contradictorios, y ni los opioides a altas dosis, ni los bloqueos epidurales extensos, serían capaces de bloquear esta respuesta. En el presente estudio, el fármaco inhalatorio ha sido capaz de controlar los niveles de cortisol, sin diferencias respecto al opioide.

El estrés agudo ocasiona una rápida liberación de ADH en el hipotálamo que se transporta a la hipófisis posterior en un proceso que se completa en 1-2 horas. Por eso, los niveles al inicio de la cirugía van a depender más del estado basal (ansiedad, enfermedades concomitantes, tipo de tumor,...) de los pacientes y, el aumento postextubación, dependerá de los eventos acontecidos en el intraoperatorio. La ADH en cirugía torácica además se eleva en relación con la extensión de la cirugía, con el control hemodinámico y con el tipo de fármacos anestésicos utilizados (104). Las concentraciones plasmáticas de ADH en paciente críticos, a las 24 horas del ingreso, se relacionan inversamente con la duración de estancia en dicha unidad. Asimismo, los pacientes tras una intervención de cirugía cardíaca, muestran valores más elevados que los pacientes con sepsis grave, o sea, que su elevación no siempre debe considerarse como negativa para la buena evolución de los pacientes (204). En los pacientes críticos, esta hormona ayuda a que la respuesta al estrés sea adecuada, ya que su aumento ocurre para compensar el agotamiento de corticotropina, transcurridas las primeras 24 horas desde el estímulo. Asimismo, estudios animales sugieren que su estímulo es incluso más importante que el factor hipotalámico en el control de la secreción de cortisol, en respuesta a agentes estresantes (105, 205-207).

La ADH en nuestro trabajo clínico aumenta significativamente en el momento postextubación en ambos grupos y, posteriormente, se normaliza. No se impide su liberación ni con grandes dosis de opioides, ni con anestésicos halogenados, pero las consecuencias clínicas de esta elevación no se observan en el periodo de estudio.

En nuestros resultados la prolactina se eleva significativamente tras la intubación orotraqueal y continua significativamente elevada postextubación. Esta hormona es una de las que se eleva más precozmente en la agresión anestésico-quirúrgica como constatamos en



la literatura (208, 209). A pesar de que la respuesta de esta hormona se considera fiable, precoz y eficaz para evaluar la respuesta al estrés en los diferentes estudios su significado es incierto puesto que finalmente no se encuentra correlación con la técnica anestésica ni con la agresividad quirúrgica (101, 210, 211).

Las concentraciones de catecolaminas, adrenalina y noradrenalina determinadas en el trabajo, presentan un patrón de elevación significativo postextubación. Tras someter a un individuo a una situación de estrés, los niveles plasmáticos de adrenalina, noradrenalina y dopamina están elevados (212). Sus concentraciones aumentarían de forma proporcional a la intensidad y gravedad de la lesión. En concordancia con nuestros datos, la literatura científica muestra que estas aminas se liberan desde el intraoperatorio y suelen a alcanzar un pico máximo tras la extubación. Este patrón se puede atenuar ligeramente usando técnicas epidurales o bien con dosis elevadas de opioides, mejor que con el uso de anestésicos inhalatorios aisladamente (98, 213-218). El uso de anestésicos inhalatorios en bolo ha resultado igual de eficaz que el opioide, evitando el pico de aparición intraoperatorio esperable tras una lesión importante.

Las concentraciones plasmáticas de  $\beta$ -endorfina no mostraron variaciones significativas durante las primeras 24 horas en ninguno de los dos grupos. El SOE se activa ante el daño tisular. Los niveles circulantes de  $\beta$ -endorfina son un índice fiable de la activación del SOE y se asocian con situaciones de mayor estrés (219, 220). Además, junto con la catecolaminas, son los reguladores de la respuesta inicial inflamatoria tras una agresión. El SOE también ejerce una acción supresora sobre respuesta proinflamatoria precoz (221). Estos opioides endógenos no sólo son importantes en el control del dolor, sino que han demostrado, *in vitro*, que modulan la actividad de los neutrófilos (222). En pacientes postoperados con anestesia regional, la existencia de dolor postoperatorio se correlaciona con la elevación de ACTH y de  $\beta$ -endorfina (223). Los niveles de  $\beta$ -endorfina en plasma y en LCR se correlacionan con las necesidades de analgesia (224, 225). La ADH y la  $\beta$ -endorfina se elevan al final de la cirugía (214, 226).

Los resultados de las dos citoquinas, IL-6 y TNF- $\alpha$ , consideradas como las claves del inicio de la respuesta inflamatoria durante los procedimientos quirúrgicos, muestran un patrón característico de liberación.

La IL-6 en el estudio aumenta significativamente postextubación, a las 4 horas y a las 24 horas de la cirugía, (aunque se observa una tendencia a la normalización en la última determinación) en ambos grupos. En los trabajos clínicos revisados la IL-6 se eleva en el

postoperatorio inmediato y se demuestra que, a mayor elevación y más sostenida, existe una mayor posibilidad de complicaciones (170, 215, 227). La tendencia habitual, si no hay complicaciones, es la normalización a partir del primer día (99, 228-230).

Las determinaciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  no muestran variaciones significativas con respecto a los valores basales, en nuestro estudio. En la literatura científica se observan cambios en sus valores en la cirugía abierta frente a cerrada o en la cirugía cardiaca sometida a bypass (231, 232). El TNF- $\alpha$ , aunque se relaciona con el estrés en general, sin embargo no se modifica por la variación de la técnica anestésica (213, 227, 231, 233, 234). Según estos resultados parece que el TNF- $\alpha$  no es útil para guiarnos en la elección de la mejor técnica anestésica.

Los pacientes sometidos a intervenciones de cirugía torácica pueden presentar una lesión pulmonar aguda postoperatoria. En su forma más extrema, éste es indistinguible del *síndrome del distress respiratorio agudo* (SDRA) y puede evolucionar a un síndrome de disfunción multiorgánica. La lesión pulmonar aguda postoperatoria se considera de origen multifactorial. Entre los factores que influyen aparecen: la sobrecarga de líquidos perioperatorios; el deterioro del drenaje linfático y la lesión causada por la manipulación quirúrgica, que puede producir daño vascular inflamatorio. Desde un punto de vista fisiopatológico, el edema pulmonar postoperatorio, probablemente, es la manifestación pulmonar del daño panendotelial como consecuencia del proceso inflamatorio inducido por el procedimiento quirúrgico (235, 236). La modificación de la respuesta inflamatoria con la técnica anestésica puede ser beneficiosa en los pacientes susceptibles de cirugía torácica. Otra fuente de mediadores inflamatorios durante la cirugía torácica, son aquellos dependientes del tipo de ventilación mecánica. Existen numerosos estudios clínicos y experimentales sobre las consecuencias de la ventilación mecánica en la inmunidad, durante la cirugía y la anestesia (237-239). No se detectan elevaciones de la IL-6 en la circulación sistémica en pacientes con patrones de ventilación mecánica protectora frente volúmenes corrientes elevados, sin PEEP (240). Otros autores muestran en sus resultados un menor componente inflamatorio en determinaciones de lavado broncoalveolar, cuando se usan modos de ventilación protectora con bajos volúmenes (237, 241).

La revisión de la literatura científica en anestesia muestra que las técnicas basadas en dosis elevadas de opioides o en técnicas anestésicas locorregionales se consideran como moduladoras de la respuesta al estrés. La anestesia combinada inhibe la respuesta endocrino-metabólica frente al estrés quirúrgico, porque bloquea la transmisión de los impulsos desde la zona de la lesión, sin embargo, parece que no es capaz de atenuarla completamente, ni en

cirugía mayor abdominal ni en cirugía torácica (100, 213, 227, 231, 233, 242-246). Las diferencias encontradas entre las técnicas son, sobre todo, en los niveles de cortisol plasmático, que se atenúan más con el uso de técnicas regionales (239, 245, 247). Según nuestros resultados, la técnica anestésica con sevoflurano encuentra un patrón similar de liberación hormonal y de citoquinas a los encontrados en la literatura con las técnicas anestésicas regionales, probablemente debido a la interrupción de los impulsos nociceptivos. Asimismo, en los artículos científicos, la liberación de opioides endógenos es menor si se usan técnicas anestésicas regionales (214, 248). En pacientes sometidos a toracotomía anestesiados con una técnica anestésica combinada (analgesia epidural torácica mas anestesia general) se observan diferencias en función del hipnótico asociado. Se demuestra que el sevoflurano es capaz de atenuar la respuesta inflamatoria frente al propofol (239, 249).

La comparación entre los hipnóticos utilizados para la realización de la anestesia general presenta resultados contradictorios. En muchos estudios, durante el mantenimiento anestésico, se compara el uso de un hipnótico intravenoso, propofol, más un analgésico opioide intravenoso, frente a un anestésico inhalatorio, a la dosis de una CAM o menos.

En estos artículos, se observa mayor elevación intraoperatoria de cortisol, ACTH y catecolaminas en el grupo del anestésico inhalatorio (170, 183, 216, 250). Otro estudio, además, muestra elevación mayor de la IL-6 en el grupo inhalatorio (170). El postoperatorio, sin embargo, transcurre igual entre los grupos. Sin embargo, los estudios que comparan la anestesia general con propofol frente a anestesia inhalatoria usando opioides en ambos grupos no observan diferencias en las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de citoquinas o cortisol (234, 237, 251). Durante el mantenimiento de la anestesia general, o bien se necesitan analgésicos opioides intravenosos potentes, o bien son necesarias mayores concentraciones de fármacos inhalatorios capaces de actuar a nivel medular para controlar las respuestas hormonales intraoperatorias.

El mecanismo de acción, a través de la interrupción de la transmisión nociceptiva central, se demuestra en el estudio de *Monk T.* (98). En éste se administraba alfentanilo (20-60 mcg/kg), isoflurano (dosis crecientes de 0.5 vol %) o trimetafán (0,05-0,15 mg/kg) para el control de las respuestas al estímulo quirúrgico en prostatectomías radicales. No encontraron diferencias significativas en las determinaciones hormonales. Es decir, el opioide y el anestésico inhalatorio producen las mismas respuestas que el trimetafán que actúa bloqueando las respuestas a nivel ganglionar y regulando los estímulos a nivel de la médula adrenal (98).

Otro factor que debería considerarse en la interpretación de los resultados es que la mayoría de los estudios incluyen poblaciones jóvenes y cirugías menores. El patrón inmunitario puede verse alterado por la edad. Se evidenció, en un estudio que reclutó pacientes de distintas edades sometidos a cirugía de colon, que la respuesta inflamatoria (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) es mayor en el grupo de edad más avanzada. La modulación de la respuesta inflamatoria en los pacientes ancianos anestesiados con propofol-fentanilo, frente a aquellos anestesiados con sevoflurano-fentanilo, es significativamente mejor en el grupo de anestésicos halogenados (aunque mayor que en el grupo de pacientes jóvenes) (252).

La utilización de distintos anestésicos inhalatorios podría, asimismo, tener diferentes efectos en la respuesta inmune (253-255). *Urner et al* (256), en 2011, demuestran un efecto inmunomodulador en las lesiones celulares agudas por los grupos fluorinados de los anestésicos inhalatorios. Parece que el sevoflurano es más efectivo en el control de la inflamación que el isoflurano y el desflurano que controla la respuesta inmune igual que el sevoflurano, pero libera más catecolaminas (257).

Los opioides a elevadas dosis (fentanilo dosis superiores a 50  $\mu\text{g/kg}$ ) se han usado clásicamente como protección frente a la respuesta neuroendocrina desarrollada por la agresión quirúrgica, sobre todo en pacientes con elevado riesgo cardiovascular sometidos a bypass cardiopulmonar (101, 212, 258). Su uso a estas dosis, en el postoperatorio, lleva consigo múltiples efectos secundarios que van a poner en riesgo la vida del paciente: íleo, depresión respiratoria, atelectasias, náuseas y vómitos y alteración de la inmunidad. En la literatura encontramos que la administración de opioides no sintéticos, como la morfina, produce efectos inmunosupresores y pueden modificar la respuesta a la cirugía (259). Los opioides sintéticos, no obstante, parecen tener efectos menos pronunciados en la inmunidad, probablemente por una menor unión al receptor de opioides de los leucocitos (122). El uso de diferentes opioides sintéticos puede también variar la respuesta inflamatoria. Pero, se ha observado que el remifentanilo o el fentanilo atenúan la inflamación más que el alfentanilo (251, 260-262). Las diferencias entre estos resultados se explicarían porque los opioides no se usarían a dosis equipotentes en los protocolos.

Hay estudios que comparan el mismo opioide a diferentes dosis, para ver si se modifican las respuestas neuroendocrinas. La atenuación del estrés es más favorable con dosis más altas de opioides (217).

En el presente estudio las dosis elevadas de remifentanilo se han comportado de igual manera que el anestésico halogenado en la modulación de las respuestas neuroendocrinas.

Sin embargo, el sevoflurano presenta menos efectos secundarios asociados en el intraoperatorio (menores efectos hemodinámicos) y en el postoperatorio menores necesidades analgésicas.

La extirpación quirúrgica es el primer paso en el tratamiento de la mayoría de los tumores malignos. Sin embargo, la manipulación puede promover el paso de células tumorales al torrente sanguíneo y sistema linfático. El desarrollo de metástasis posteriormente va a depender del balance entre las defensas inmunitarias del paciente y la habilidad del tumor para diseminarse y proliferar. Algunos factores pueden alterar el balance. En la literatura científica se describe que las técnicas regionales, para control del dolor, pueden impedir la diseminación metastásica, del tumor que se interviene, aunque hay múltiples factores de confusión (tipo de cirugía, transfusión sanguínea, hipotermia, ansiedad,...) (121). En este campo se han estudiado los efectos *in vitro* de los anestésicos inhalatorios. Se observa una tendencia a la inmunosupresión en el patrón de liberación de citoquinas e inhibición de los neutrófilos. Este efecto puede ser beneficioso en términos de complicaciones postoperatorias, pero existe el temor de que esa inmunosupresión pueda aumentar la diseminación tumoral (263, 264). En los últimos años sin embargo se ha observado que el sevoflurano presenta efectos directos antiproliferativos en el cáncer de colon, laringe y de pulmón (121, 265-267).

Si en el futuro más estudios revelan estas propiedades antiproliferativas, las técnicas que combinan anestésicos inhalatorios pueden ser de elección por su control en la aparición de metástasis.

## **2.- HIPERALGESIA POSTOPERATORIA CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS**

En nuestro estudio hemos observado que los pacientes del grupo remifentanilo, a los cuales se administra significativamente mayor dosis de este opioide, presentan una mayor necesidad de morfina para el control inicial del dolor y en las primeras 24 horas del postoperatorio. El remifentanilo puede parecer el fármaco ideal por su farmacocinética y farmacodinámica durante el intraoperatorio, pero su uso se ha asociado con la aparición de fenómenos de tolerancia e hiperalgesia en el postoperatorio (138, 268-270).

La tolerancia y la hiperalgesia tras las infusiones de remifentanilo han sido observadas en estudios *in vitro* con animales (271-273), en estudios clínicos en voluntarios sanos (274-277) y en estudios clínicos con pacientes (138, 278-280). Ambos procesos se traducen clínicamente en la disminución de la eficacia del opioide a una dosis determinada (151).

Estos fenómenos también se han investigado con otros analgésicos opioides usados en el intraoperatorio como: fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y morfina. (138, 143, 146, 153, 171, 281-283).

En los estudios en animales y en humanos parece que es necesaria una dosis mínima de remifentanilo para que se desarrolle hiperalgesia secundaria en el postoperatorio. En voluntarios sanos se observa tolerancia aguda intraoperatoria con infusiones intravenosas de 18 µg/kg de remifentanilo, cuando transcurren 180 minutos (276). *Gustorf et al.* (284) no observaron tolerancia transcurrido el mismo tiempo, pero con una dosis total de remifentanilo inferior (14 µg/kg). Sin embargo, dosis menores en perfusiones poco prolongadas, como las usadas por *Singler et al.* (275) (remifentanilo 1,5 µg/kg) y *Troster et al.* (3 µg/kg) (274) en voluntarios sanos, pueden producir hiperalgesia postoperatoria, evaluada por estimulación eléctrica. La hiperalgesia es de aparición precoz (15-30 minutos tras la interrupción de la infusión), con una duración total de 90 minutos (274, 275). Una infusión de remifentanilo de 30 minutos en ratones (dosis total de remifentanilo de 80 a 100 µg/kg), determina una reducción máxima de los umbrales mecánicos con la prueba de *von Frey* del 40 %, dos días después del tratamiento. Pero el empleo de dosis más bajas (20 y 40 µg/kg) no produce hiperalgesia, lo que sugiere que sería necesaria una dosis mínima de opioides para su desarrollo (271).

Hay autores que demuestran que la duración de la perfusión es, asimismo importante, para desencadenar los procesos de aumento de dolor postoperatorio. *Vinik et al.* (276), en un estudio en voluntarios sanos, demostraron que perfusiones de más de 3 horas son suficientes para el desarrollo de tolerancia aguda. En estos pacientes fue necesario un ajuste de dosis intraoperatorio para mantener el mismo efecto analgésico. *Ishida et al.* (273), por otra parte, demostraron, en ratones, que se precisaban perfusiones de unos 120 minutos para el desarrollo de hiperalgesia postoperatoria.

Estas publicaciones demuestran que el desarrollo de sensibilidad por opioides depende del tipo de opioide administrado y es más frecuente si se reciben dosis altas y durante periodos prolongados (más de 2 horas) (271, 273, 276, 284).

En esta tesis, tras el cálculo de la dosis por peso y tiempo, encontramos que en el grupo remifentanilo fue de 0,25 µg/kg/min y en el grupo sevoflurano 0,11 µg/kg/min. Las dosis administradas durante el intraoperatorio, con nuestro protocolo respondiendo a parámetros clínicos y de hipnosis, no son muy elevadas, comparadas con los estudios publicados. Sin embargo, han sido suficientes para producir aumento de las necesidades analgésicas en el

postoperatorio. La dosis de remifentanilo capaz de producir tolerancia aguda debe de ser mayor de 0,3 µg/kg/min según *Guignard et al.* (138), pero otros autores sitúan estas dosis por encima de 0,6 µg/kg/min (285). Las diferencias se encuentran probablemente en el tiempo de perfusión y en los fármacos administrados de forma coadyuvante (138, 270, 286-288).

La duración de infusión en nuestro trabajo no ha sido muy prolongada. No hemos alcanzado las 3-4 horas descritas en la literatura como posibles puntos de aparición de tolerancia durante la infusión (138, 276, 284).

Las dosis de morfina endovenosa, administradas inicialmente a nuestros pacientes durante el intraoperatorio, son las adecuadas para el tratamiento del dolor tras este tipo de cirugía. En la literatura, una dosis de morfina iv de 0,15 mg/kg se considera óptima para el control del dolor durante el postoperatorio inmediato de una cirugía abdominal (289).

Las dosis descritas en los artículos científicos para control del dolor, en un postoperatorio de cirugía abdominal mayor realizada con remifentanilo, son similares (282). Hay estudios que comparan la dosis de carga de morfina de 0,15 con 0,25 mg/kg para alcanzar el control inicial del dolor de un modo más eficaz. No obstante, los resultados muestran que el control del dolor es similar, y con menos efectos secundarios, con la dosis más pequeña (130). Se ha investigado asimismo el momento más adecuado de administración de esta dosis y se determina que debería ser administrada entre 20-30 minutos antes del fin de la intervención, de acuerdo con los modelos farmacocinéticos (278). Nuestros resultados de dolor postoperatorio son por tanto comparables con los de otros estudios de analgesia postoperatoria.

La dosis de morfina en el postoperatorio inmediato, para un control inicial del dolor, es un 70 % mayor en el grupo remifentanilo. Esto evidencia que no sólo se produce tolerancia, sino que además su manifestación es precoz.

La administración total de morfina durante las primeras 24 horas con sistema PCA, en nuestro estudio, ha sido similar a la observada en la literatura científica en cirugía abdominal mayor (128, 130, 138, 290, 291). El consumo de morfina con bomba de PCA durante 24 horas, ha sido el doble en el grupo remifentanilo. Las dosis son similares a estudios previos y muestran un desarrollo de tolerancia de larga evolución tras la infusión de opioide (138). El aumento del dolor postoperatorio puede ser prolongado y *Cabañero et al.*, en 2009, describen un efecto hiperalgésico de hasta 10 días de evolución en ratones, tras una única infusión de remifentanilo (271).



La escala EVA es la herramienta más comúnmente utilizada en el periodo perioperatorio para la valoración del dolor. El EVA, en clínica, puede demostrar el fenómeno de la hiperalgesia. A pesar de la mayor necesidad de analgesia en el grupo remifentanilo, las puntuaciones en la escala EVA no muestran resultados estadísticamente significativos entre grupos. Se observa una tendencia más favorable en el grupo sevoflurano en las escalas de dolor. La tendencia de los resultados muestra que en el grupo sevoflurano hay menores puntuaciones de EVA, pero sin alcanzar significación estadística. Además, el control del dolor evidenciado con las curvas de supervivencia muestra adecuado control del dolor, en ambos grupos, en el periodo estudiado, con una tendencia temporal más favorable en el grupo sevoflurano, aunque no alcanza la significación estadística. Estos resultados favorables para el grupo sevoflurano son consistentes con una mayor necesidad de analgesia en el grupo remifentanilo.

En esta línea de resultados, algunos autores discrepan sobre la asociación tolerancia-hiperalgesia de forma generalizada. La hiperalgesia puede verse influenciada por la agresividad de la lesión tisular, además de por fenómenos farmacodinámicos. Además las dosis totales de opioides intraoperatorios en el trabajo no han sido elevadas y seguramente insuficientes para desencadenar por completo el proceso de hiperalgesia (139, 292).

La correlación entre el control del dolor en las primeras 24 horas respecto a consumo de morfina por grupos es significativa en el grupo sevoflurano. A mayor grado de dolor, mayor consumo de morfina. Sin embargo, en el grupo remifentanilo, parece que el EVA no sigue esa relación lineal con el consumo de morfina. Un control más difícil del dolor hace que la evaluación del mismo sea más complicada; sin embargo cuando se consigue controlar el dolor, la correlación se convierte en lineal. *Aubrun et al.*, en un estudio con más de 3.000 pacientes, que evalúa la dosificación de morfina para control de dolor postoperatorio, demostró que la escala EVA se correlacionaba de un modo característico con el consumo de morfina (293). Este autor, describe que, durante el ajuste inicial postoperatorio de la dosis de morfina, existe una relación sigmoidea entre estas dos variables. Es decir, al inicio de la administración de morfina, se observa que a mayor dolor, mayor consumo de opioides. Posteriormente, cuando se alcanza una analgesia adecuada, la relación entre estas variables se convierte en lineal (294).

A nivel molecular los fenómenos de hiperalgesia inmediata en el postoperatorio se explican por numerosos mecanismos (57). La activación de los receptores NMDA de glutamato a nivel espinal es uno de los puntos críticos en la sensibilización al dolor descrita en la hiperalgesia secundaria. La asociación de fármacos con capacidad de modulación de los receptores de



glutamato, ha demostrado que mejora el control del dolor en el postoperatorio, en distintos tipos de cirugía realizadas con opioides potentes, durante el intraoperatorio (149, 154, 160, 275, 280, 287). El fármaco más estudiado para intentar modular la activación de los receptores NMDA durante el intraoperatorio ha sido la ketamina, con resultados favorables (268, 272, 287).

Los anestésicos inhalatorios halogenados han demostrado *in vitro* que disminuyen la hiperexcitabilidad de la médula espinal, tras la lesión tisular a nivel molecular (161, 162). Además, el sevoflurano *in vitro* interfiere con los receptores de glutamato (17, 163-165). La utilización de sevoflurano a dosis altas de manera concomitante a remifentanilo, podría ser adecuada para realizar esta modulación de la respuesta glutaminérgica (17).

En estos estudios se ha usado el sevoflurano en el intraoperatorio, a dosis elevadas, con el fin de atenuar de las respuestas adrenérgicas a través de la interrupción de la transmisión del dolor a nivel medular. No hay publicaciones que evalúen cuál es el impacto de este abordaje intraoperatorio en el control del dolor postoperatorio y en los fenómenos de aparición de hiperalgesia (60, 295).

Nuestros resultados, en el grupo sevoflurano, con el anestésico inhalatorio asociado con remifentanilo a bajas dosis, no se desencadenan respuestas hiperalgésicas. Por tanto, para la aparición de este efecto es importante la dosis administrada del opioide. En el grupo remifentanilo se observa que el efecto del sevoflurano a bajas concentraciones no es suficiente para modular la hiperalgesia desencadenada por este opioide.

La dosis de anestésico inhalatorio puede ser también importante para interferir con los fenómenos de tolerancia (279). La profundidad anestésica nos ayuda a la dosificación adecuada de los hipnóticos y, en la literatura científica, este control se asocia con las necesidades analgésicas posteriores (296, 297).

El control del BIS en los estudios clínicos permite descartar efectos clínicos que puedan ser debidos a una inadecuada profundidad anestésica intraoperatoria. Además, una mayor profundidad anestésica puede traducirse en mejor analgesia postoperatoria (298, 299).

Esto se explica por los efectos de los fármacos y la dosificación más adecuada del sevoflurano que, para evitar la nocicepción, se acercaría a la CAM BAR (300). Las publicaciones que comparan las necesidades de analgesia y las complicaciones postoperatorias deberían incluir la determinación de la hipnosis intraoperatoria y no sólo guiarse por los signos clínicos clásicos.

Otros anestésicos inhalatorios podrían ser beneficiosos en el control de las respuestas nociceptivas. *Cortínez et al.* no encuentran diferencias en las necesidades analgésicas postoperatorias cuando se asocia sevoflurano a remifentanilo, pero asocian el gas anestésico óxido nitroso (136). Hay más estudios que evidencian que el óxido nitroso disminuye la hiperalgesia asociada a remifentanilo, y este efecto puede asociarse a su efecto antagonista del NMDA (280). Otros anestésico halogenado, el isoflurano, asociado con dosis de remifentanilo de 28 µg/kg, mostró diferencias en la aparición del dolor precoz, pero no en el consumo de morfina total, ni en el dolor en las primeras 24 horas (137). El estudio de *Guignard et al.* que compara remifentanilo a altas o bajas dosis asociado con desflurano, encuentra diferencias en el postoperatorio, no sólo en la necesidad de morfina, sino también en el EVA de los pacientes. Las diferencias pueden deberse a que las dosis de remifentanilo son mayores en este estudio y, el anestésico desflurano, puede no ejercer las mismas acciones a nivel espinal o en los receptores de glutamato (138).

El tratamiento adecuado del dolor en el intraoperatorio, con ajuste de dosis, puede evitar efectos secundarios, además, puede mejorar la evolución posterior de los pacientes (125, 126, 301).

En la literatura reciente se describe que el adecuado control del dolor intra y postoperatorio se relacionaría con una menor incidencia de dolor crónico (168). Aquellas pacientes que presentan un elevado consumo de morfina en las primeras 24 horas, tras una intervención de cáncer de mama, posteriormente pueden desarrollar dolor crónico.

Sería necesario ajustar la dosis de remifentanilo para evitar la aparición de hiperalgesia y así mismo administrar fármacos capaces de modular la sensibilización del SNC de manera concomitante. Estos fármacos, a día de hoy, son la ketamina, el magnesio, el sevoflurano y el propofol (168, 279). El tipo, la extensión y la repetición de la cirugía pueden ser factores que faciliten los fenómenos de hiperalgesia postoperatoria y el dolor crónico asociado y debemos intentar controlarlos en nuestra práctica clínica diaria (271).

En el segundo estudio hemos observado un despertar más lento en el grupo sevoflurano. *Gómez de Segura et al.* (272), estudian la modificación de la CAM BAR del sevoflurano con la co-administración de remifentanilo y observaron que, a partir de hora y media de perfusión de remifentanilo, no hay modificación de la CAM BAR de sevoflurano, por el desarrollo de tolerancia. Estos resultados son diferentes del estudio clásico de *Katoh et al.* (60) que utiliza fentanilo asociado a sevoflurano. El retraso en el despertar, además, no se ha observado en el primer estudio de esta tesis. Si descartamos por tanto el remifentanilo como

causa del despertar más lento, lo más adecuado es pensar que la dosis de morfina al final de la intervención sea la causante del mismo. *Katoh et al.* (302), en 1993, estudió la asociación de morfina intraoperatoria con sevoflurano y no observó retraso en

el despertar de los pacientes. Estos autores utilizaban dosis menores de opioides y se administraban 60 minutos antes de la finalización de la intervención. Otra variable que puede haber influido en nuestros resultados, es la edad de los pacientes, que es uno de los factores principales de la CAM.

La valoración de sedación con la escala de *Ramsay* (172) se usa en los pacientes con dosificación de morfina, para advertir de las posibles complicaciones de sedación excesiva con estos fármacos. En nuestros pacientes no hubo diferencias en las escalas de sedación y se mantuvieron con un nivel de alerta adecuado.

La valoración de la satisfacción con ambas técnicas anestésicas fue muy buena, a pesar de presentar mayor necesidad de analgesia uno de los grupos. Esta variable se puede influenciar por el trato humano recibido en la unidad y por el aumento del bienestar que se percibe con los sistemas de autoadministración de fármacos PCA.

El conocimiento de los fenómenos de tolerancia e hiperalgesia tras la infusión de altas dosis de remifentanilo, pueden hacernos encontrar una dosificación más adecuada en cada tipo de situación. Un adecuado control del dolor disminuye las complicaciones postoperatorias y mejora la evolución de nuestros pacientes. El uso concomitante de sevoflurano puede ayudarnos a modular dichas respuestas. El sevoflurano usado como bolo inhalatorio no ha mostrado fenómenos de tolerancia ni hiperalgesia en el postoperatorio.

#### LIMITACIONES:

Las limitaciones del estudio de la respuesta inmuno-hormonal se deben a que el número de pacientes se calculó en base a las diferencias en la determinación de cortisol. Esta muestra pudo ser insuficiente para encontrar diferencias significativas en alguna de las otras determinaciones hormonales, aunque el estudio estadístico mostraba en todas ellas un patrón de coherencia y similar patrón a otros estudios de la literatura.

Los resultados sobre la hiperalgesia postoperatoria pudieron tener un número de pacientes limitado para encontrar diferencias en las escalas de dolor, aunque suficiente en la determinación de diferencias en la necesidad de morfina.

---

## CONCLUSIONES

---

## CONCLUSIONES

1. La respuesta neuroendocrina e inmunológica no muestra diferencias con las técnicas anestésicas utilizadas. El sevoflurano en bolos atenúa la respuesta al estrés de igual modo que el opioide remifentanilo en cirugía torácica.
2. Ambas técnicas anestésicas mostraron estabilidad hemodinámica durante el intraoperatorio.
3. Los pacientes sometidos a cirugía pulmonar oncológica con las dos técnicas anestésicas se despertaron en un tiempo breve, con un nivel de alerta adecuado y sin complicaciones graves en las primeras 24 horas.
4. En cirugía abdominal por cáncer de colon, los pacientes del grupo remifentanilo mostraron mayor consumo de morfina para el control del dolor postoperatorio; en clínica, este proceso se asocia con hiperalgesia postoperatoria.
5. Las escalas de valoración de dolor mostraron tendencia a un mejor control del dolor en el grupo sevoflurano.
6. No aparecieron complicaciones graves, ni sedación excesiva asociada al uso de PCA de morfina, en el postoperatorio de los pacientes.
7. La satisfacción de los pacientes fue similar en ambos grupos.

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth.* 1987 Nov;59(11):1341-5.
2. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg.* 1993 Feb;76(2):215-8.
3. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med.* 2003 May 22;348(21):2110-24.
4. Franks NP, Lieb WR. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature.* 1984 Aug 16-22;310(5978):599-601.
5. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller Anesthesia.* 7ª ed. España: Elsevier; 2010.
6. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nature reviews.* 2004 Sep;5(9):709-20.
7. Franks NP, Lieb WR. Stereospecific effects of inhalational general anesthetic optical isomers on nerve ion channels. *Science.* 1991 Oct 18;254(5030):427-30.
8. Koblin D, Chortkoff B, Laster M. Polyhalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer-Overton hypothesis. *Anesth Analg.* 1994;79:1043-8.
9. Franks NP, Lieb WR. Which molecular targets are most relevant to general anaesthesia? *Toxicol Lett.* 1998 Nov 23;100-101:1-8.
10. Franks NP, Lieb WR. Seeing the light: protein theories of general anesthesia. 1984. *Anesthesiology.* 2004 Jul;101(1):235-7.
11. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology.* 1993 Dec;79(6):1244-9.
12. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology.* 1993 Apr;78(4):707-12.
13. Eger EI, 2nd, Koblin DD, Harris RA, Kendig JJ, Pohorille A, Halsey MJ, et al. Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth Analg.* 1997 Apr;84(4):915-8.
14. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI, 2nd, Heilbron D. Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology.* 1992 Nov;77(5):888-98.
15. Kendig JJ. Spinal cord as a site of anesthetic action. *Anesthesiology.* 1993 Dec;79(6):1161-2.
16. Collins JG, Kendig JJ, Mason P. Anesthetic actions within the spinal cord: contributions to the state of general anesthesia. *Trends Neurosci.* 1995 Dec;18(12):549-53.
17. Matute E, Lopez-Garcia JA. Characterisation of sevoflurane effects on spinal somato-motor nociceptive and non-nociceptive transmission in neonatal rat spinal cord: an electrophysiological study in vitro. *Neuropharmacology.* 2003 May;44(6):811-6.

18. Matute E, Rivera-Arconada I, Lopez-Garcia JA. Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro. *Br J Anaesth*. 2004 Sep;93(3):422-7.
19. García-Fernández J, Parodi E, García P, Matute E, I AG-d-S, Cediell R, et al. Clinical actions of subarachnoid sevoflurane administration in vivo: a study in dogs. *Br J Anaesth*. 2005 Oct;95(4):530-4.
20. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1:S72-81.
21. Eger EI, 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 1965 Nov-Dec;26(6):756-63.
22. Eger EI, 2nd, Fisher DM, Dilger JP, Sonner JM, Evers A, Franks NP, et al. Relevant concentrations of inhaled anesthetics for in vitro studies of anesthetic mechanisms. *Anesthesiology*. 2001 May;94(5):915-21.
23. De Jong RH, Eger EI, 2nd. MAC expanded: AD50 and AD95 values of common inhalation anesthetics in man. *Anesthesiology*. 1975 Apr;42(4):384-9.
24. Torri G. Inhalation anesthetics: a review. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:215-28.
25. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI, 2nd. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology*. 1970 Jul;33(1):5-9.
26. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR. *Anesthesiology*. 1981 May;54(5):390-8.
27. Aantaa R, Takala R, Muittari P. Sevoflurane EC50 and EC95 values for laryngeal mask insertion and tracheal intubation in children. *Br J Anaesth*. 2001 Feb;86(2):213-6.
28. Katoh T, Nakajima Y, Moriwaki G, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, et al. Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl. *Br J Anaesth*. 1999 Apr;82(4):561-5.
29. Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg*. 1997 Sep;85(3):681-6.
30. Eger EI, 2nd, Shafer SL. Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesth Analg*. 2005 Sep;101(3):688-96.
31. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, 2nd, Yasuda N, Rampil IJ, Ionescu P, et al. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg*. 1991 Aug;73(2):143-56.
32. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best practice & research*. 2005 Sep;19(3):331-48.
33. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986 Nov;74(5):1124-36.
34. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002 Jul;97(1):42-9.



35. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*. 2003 Aug;99(2):314-23.
36. De Hert S, Vlasselaers D, Barbe R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonna R, et al. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009 Sep;64(9):953-60.
37. Minamino T. Cardioprotection from ischemia/reperfusion injury: basic and translational research. *Circ J*. 2012;76(5):1074-82.
38. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 2004 Mar;100(3):707-21.
39. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H, Endo S, et al. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006 Aug;20(4):503-8.
40. Weber NC, Preckel B, Schlack W. The effect of anaesthetics on the myocardium--new insights into myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 Sep;22(9):647-57.
41. Gilsanz F, Celemin R, Blanc G, Orts MM. Sevoflurane. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1996 Aug-Sep;43(7):243-8.
42. Martin-Larrauri R, Gilsanz F, Rodrigo J, Vila P, Ledesma M, Casimiro C. Conventional stepwise vs. vital capacity rapid inhalation induction at two concentrations of sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Apr;21(4):265-71.
43. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Jan;36(1):13-26.
44. Eger II EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. The pharmacology of inhaled anesthetics. USA: Dannemiller Memorial Education Foundation 2003.
45. Brunton LL, Lazo JS, Parke KL. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Monterrey: Mc Graw Hill; 2006.
46. Mazoit JX, Butscher K, Samii K. Morphine in postoperative patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics of metabolites. *Anesth Analg*. 2007 Jul;105(1):70-8.
47. Mazoit JX. Conventional techniques for analgesia: opioids and non-opioids. Indications, adverse effects and monitoring. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998;17(6):573-84.
48. Lotsch J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. *J Pain Symptom Manage*. 2005 May;29(5 Suppl):S90-103.
49. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992 Mar;76(3):334-41.
50. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973; 179(4077):1011-14.
51. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci*. 1973;70(7): 1947-9.

52. Terenius L. Characteristics of the receptor for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973;33(5):377-84.
53. Cox B. Opioid Receptors. *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. 2<sup>nd</sup> ed. London, UK IUPHAR Media; 2000. p. 321-36.
54. Bunzow JR, Saez C, Mortrud M, Bouvier C, Williams JT, Low M, et al. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a mu, delta or kappa opioid receptor type. *FEBS Lett*. 1994 Jun 27;347(2-3):284-8.
55. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett*. 1994 Mar 14;341(1):33-8.
56. Dietis N, Rowbotham DJ, Lambert DG. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? *Br J Anaesth*. 2011 Jul;107(1):8-18.
57. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):570-87.
58. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med Clin North Am*. 2007 Mar;91(2):199-211.
59. Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*. 1998 Jan;88(1):18-24.
60. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology*. 1999 Feb;90(2):398-405.
61. Albertin A, Casati A, Federica L, Roberto V, Travaglini V, Bergonzi P, et al. The effect-site concentration of remifentanyl blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 2005 Jul;101(1):125-30.
62. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001 Apr;86(4):523-7.
63. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, Lazarus LH, Xia Y. Current research on opioid receptor function. *Current drug targets*. 2012 Feb;13(2):230-46.
64. Schultz JE, J. GG. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther*. 2001;89(2):123-37.
65. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM, Chen M, Cao CM. Remifentanyl preconditioning confers cardioprotection via cardiac kappa- and delta-opioid receptors. *Anesthesiology*. 2005 Feb;102(2):371-8.
66. Peart JN, Patel HH, Gross GJ. Delta-opioid receptor activation mimics ischemic preconditioning in the canine heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003 Jul;42(1):78-81.
67. Peart JN, Hoe LE, Gross GJ, Headrick JP. Sustained ligand-activated preconditioning via delta-opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Jan;336(1):274-81.
68. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg*. 1999 Oct;89(4 Suppl):S7-14.

69. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):24-33.
70. Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbotham DJ. Effect of remifentanyl on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth*. 1998 Apr;80(4):467-9.
71. Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, Fox AJ, Kumar N, Rowbotham DJ. Comparison of different doses of remifentanyl on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2000 Jan;84(1):100-2.
72. Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, Weyland A, Busch T, Radke OC, et al. Myocardial consequences of remifentanyl in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth*. 2000 May;84(5):578-83.
73. Wang J, Winship S, Russell G. Induction of anaesthesia with sevoflurane and low-dose remifentanyl: asystole following laryngoscopy. *Br J Anaesth*. 1998 Dec;81(6):994-5.
74. Zaballos M, Jimeno C, Almendral J, Atienza F, Patino D, Valdes E, et al. Cardiac electrophysiological effects of remifentanyl: study in a closed-chest porcine model. *Br J Anaesth*. 2009 Aug;103(2):191-8.
75. Minguet G, Brichant JF, Joris J. Opioids and protection against ischemia-reperfusion injury: from experimental data to potential clinical applications. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2012;63(1):23-34.
76. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998 Oct;89(4):980-1002.
77. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006 Apr;104(4):847-64.
78. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg*. 2004;99:833-9.
79. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*. 1994 Nov;10(6):392-404.
80. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput*. 2000;16(8):593-6.
81. De Jonckheere J, Logier R, Jounwaz R, Vidal R, Jeanne M. From pain to stress evaluation using heart rate variability analysis: development of an evaluation platform. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;4:3852-5.
82. McKinney MS, Fee JP. Cardiovascular effects of 50% nitrous oxide in older adult patients anaesthetized with isoflurane or halothane. *Br J Anaesth*. 1998 Feb;80(2):169-73.
83. McKinney MS, Fee JP, Clarke RS. Cardiovascular effects of isoflurane and halothane in young and elderly adult patients. *Br J Anaesth*. 1993 Nov;71(5):696-701.

84. Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA, Minder CE. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. *Anesthesiology*. 1994 Feb;80(2):253-60.
85. Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology*. 1994 Feb;80(2):261-7.
86. Farber NE, Samso E, Kampine JP, Schmeling WT. The effects of halothane on cardiovascular responses in the neuraxis of cats. Influence of background anesthetic state. *Anesthesiology*. 1995 Jan;82(1):153-65.
87. Urban BW. Current assessment of targets and theories of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2002 Jul;89(1):167-83.
88. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993 May;76(5):1072-8.
89. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;4:1194-7.
90. Matute E, Alsina E, Roses R, Blanc G, Perez-Hernandez C, Gilsanz F. An inhalation bolus of sevoflurane versus an intravenous bolus of remifentanyl for controlling hemodynamic responses to surgical stress during major surgery: a prospective randomized trial. *Anesth Analg*. 2002 May;94(5):1217-22.
91. Rolly G, Versichelen L, Struys M. How to use low-flow techniques for new inhalation agents? *Acta Anaesthesiol Belg*. 1997;48(3):141-6.
92. Carpenter RL, Eger EI, 2nd, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB. The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology*. 1986 Aug;65(2):201-5.
93. Deriaz H. Inhalation anesthesia. What to learn from modelisation? *Acta Anaesthesiol Belg*. 1997;48(3):133-40.
94. De Baerdemaeker LE, Struys MM, Jacobs S, Den Blauwen NM, Bossuyt GR, Pattyn P, et al. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. *Br J Anaesth*. 2003 Nov;91(5):638-50.
95. Strum DP, Eger EI, 2nd. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg*. 1987 Jul;66(7):654-6.
96. Furuya K, Shimizu R, Hirabayashi Y, Ishii R, Fukuda H. Stress hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth*. 1993 May;40(5 Pt 1):435-9.
97. Helmy SA, Wahby MA, El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia*. 1999 Aug;54(8):733-8.
98. Monk TG, Mueller M, White PF. Treatment of stress response during balanced anesthesia. Comparative effects of isoflurane, alfentanil, and trimethaphan. *Anesthesiology*. 1992 Jan;76(1):39-45.

99. Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, et al. Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine*. 1992 Jul;4(4):298-304.
100. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology*. 1990 Aug;73(2):308-27.
101. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical care & pain J*. 2004;4(5):144-7.
102. Haddad JJ, Saade NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol*. 2002 Dec;133(1-2):1-19.
103. Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*. 2006 Sep;105(3):599-612; quiz 39-40.
104. Boldt J, Papsdorf M, Uphus D, Muller M, Hempelmann G. Changes in regulators of the circulation in patients undergoing lung surgery. *Br J Anaesth*. 1997 Dec;79(6):733-9.
105. Sharshar T, Annane D. Endocrine effects of vasopressin in critically ill patients. *Best practice & research*. 2008 Jun;22(2):265-73.
106. Rivero P, Launo C, Bonilauri M, Faraldi C, Federici E, Napoleone M, et al. Blood levels of cortisol and prolactin. Are they indices of the degree of protection against surgical stress?. *Minerva Anestesiol*. 1992 Dec;58(12):1315-7.
107. Rodriguez E, Meizoso MJ, Garabal M, Fernandez MP, Rodriguez-Bujan L, Belmonte A. Effects of transcutaneous nerve stimulation on the plasma and CSF concentrations of beta-endorphin and the plasma concentrations of ACTH, cortisol and prolactin in hysterectomized women with postoperative pain. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1992 Jan-Feb;39(1):6-9.
108. Oyama T, Wakayama S. The endocrine responses to general anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 1988 Fall;26(3):176-81.
109. Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A, Lyberopoulos P, Tzanela M, Orfanos S, et al. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit. *Hormones*. 2007 Jul-Sep;6(3):218-26.
110. Dorshkind K, Horseman ND. Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis. *Bioessays*. 2001 Mar;23(3):288-94.
111. Foster MP, Jensen ER, Montecino-Rodriguez E, Leathers H, Horseman N, Dorshkind K. Humoral and cell-mediated immunity in mice with genetic deficiencies of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormone. *Clin Immunol*. 2000 Aug;96(2):140-9.
112. Dorshkind K, Horseman ND. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr Rev*. 2000 Jun;21(3):292-312.

113. Foster M, Montecino-Rodriguez E, Clark R, Dorshkind K. Regulation of B and T cell development by anterior pituitary hormones. *Cell Mol Life Sci.* 1998 Oct;54(10): 1076-82.
114. Bornstein SR. Cytokines and the adrenal cortex: basic research and clinical implications. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes.* 2000;7:128-37.
115. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1997 Feb;78(2):201-19.
116. McBride W, Armstrong M, McBride S. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia.* 1996;51(5):465-73.
117. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology.* 1992 Sep;77(3):426-31.
118. Bovill JG. Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth Analg.* 2010 Jun 1;110(6):1524-6.
119. Hirai T, Matsumoto H, Yamashita K, Urakami A, Iki K, Yamamura M, et al. Surgical oncotaxis--excessive surgical stress and postoperative complications contribute to enhancing tumor metastasis, resulting in a poor prognosis for cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Feb;11(1):4-6.
120. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006 Oct;105(4):660-4.
121. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010 Aug;105(2):106-15.
122. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Current opinion in anaesthesiology.* 2006 Aug;19(4):423-8.
123. Schneemilch C, Schilling T, Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best practice & research.* 2004;18(3):493-507.
124. Loeser JD. Pain Terms. Washington: International Association for the Study of Pain 2012 [updated 2012 22-May-2012; cited 05-05-2013]; Available from: <http://www.iasp-pain.org/content/NavigationMenu/GeneralResourceLinksPainDefinitions/default.html>.
125. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011 Jun 25;377(9784):2215-25.
126. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2009 Sep;111(3):657-77.
127. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg.* 1998 Mar;86(3):598-612.



128. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain Intensity on the First Day after Surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Anesthesiology*. 2013 Apr;118(4):934-44.
129. Aliaga L. Dolor agudo postoperatorio: teoría y práctica. 1 ed. Barcelona: Caudaceo Multimedia 2006.
130. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. *Anesthesiology*. 2002 Jan;96(1):17-23.
131. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2051-8.
132. Lehmann K. Patient-Controlled Intravenous Analgesia for Postoperative Pain Relief. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press; 1991. p. 481-503.
133. Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*. 1994 Mar;10(1):52-6.
134. George J, Lin E, Hanna M, Murphy J, Kumar K, Ko P, et al. The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: a meta-analysis. *J Opioid Manag*. 2010;6(1):47-54.
135. Stromer W, Michaeli K, Sandner-Kiesling A. Perioperative pain therapy in opioid abuse. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Feb;30(2):55-64.
136. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001 Dec;87(6):866-9.
137. Lee LH, Irwin MG, Lui SK. Intraoperative remifentanyl infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology*. 2005 Feb;102(2):398-402.
138. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409-17.
139. Richebe P, Cahana A, Rivat C. Tolerance and opioid-induced hyperalgesia. Is a divorce imminent? *Pain*. 2012 Aug;153(8):1547-8.
140. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*. 1995 Sep;62(3):259-74.
141. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain*. 2002 Dec;100(3):213-7.
142. Compton P, Charuvastra VC, Kintaudi K, Ling W. Pain responses in methadone-maintained opioid abusers. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(4):237-45.
143. Troster A, Ihmsen H, Singler B, Filitz J, Koppert W. Interaction of fentanyl and buprenorphine in an experimental model of pain and central sensitization in human volunteers. *Clin J Pain*. 2012 Oct;28(8):705-11.
144. Von Zastrow M. Mechanisms regulating membrane trafficking of G protein-coupled receptors in the endocytic pathway. *Life Sci*. 2003;74(2-3):217-24.
145. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag*. 2008;4(3):123-30.

146. Laulin J, Celerier E, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience*. 1999;89(3):631-6.
147. Trafton JA, Abbadie C, Marek K, Basbaum AI. Postsynaptic signaling via the  $\mu$ -opioid receptor: responses of dorsal horn neurons to exogenous opioids and noxious stimulation. *J Neurosci*. 2000 Dec 1;20(23):8578-84.
148. Borgland SL. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001 Mar;28(3):147-54.
149. Kissin I, Bright CA, Bradley EL, Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg*. 2000 Dec;91(6):1483-8.
150. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, Ibrahim M, Dogrul A, Zhong CM, et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci*. 2000 Sep 15;20(18):7074-9.
151. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J Neurosci*. 2002 Sep 15;22(18):8312-23.
152. Gardell LR, King T, Ossipov MH, Rice KC, Lai J, Vanderah TW, et al. Opioid receptor-mediated hyperalgesia and antinociceptive tolerance induced by sustained opiate delivery. *Neurosci Lett*. 2006 Mar 20;396(1):44-9.
153. Li X, Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg*. 2001 Jul;93(1):204-9.
154. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg*. 2002 May;94(5):1263-9.
155. King T, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neuro-Signals*. 2005;14(4):194-205.
156. Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology*. 2008 Aug;109(2):308-17.
157. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg*. 1998 Jul;87(1):206-10.
158. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, Schwab B, Tuman KJ, Ivankovich AD. Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg*. 2000 Apr;90(4):913-7.
159. Kissin I, Bright CA, Bradley EL, Jr. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. *Anesth Analg*. 2000 Jul;91(1):110-6.



160. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook R. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004;99(2):482-95.
161. Kawamata M, Narimatsu E, Kozuka Y, Takahashi T, Sugino S, Niiya T, et al. Effects of halothane and isoflurane on hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons after incision in the rat. *Anesthesiology.* 2005 Jan;102(1):165-74.
162. Hao S, Takahata O, Mamiya K, Iwasaki H. Sevoflurane suppresses noxious stimulus-evoked expression of Fos-like immunoreactivity in the rat spinal cord via activation of endogenous opioid systems. *Life Sci.* 2002 Jun 21;71(5):571-80.
163. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg.* 2001 May;92(5):1182-91.
164. Kudo M, Aono M, Lee Y, Massey G, Pearlstein RD, Warner DS. Effects of volatile anesthetics on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal-glial cultures. *Anesthesiology.* 2001 Sep;95(3):756-65.
165. Criswell HE, Ming Z, Pleasant N, Griffith BL, Mueller RA, Breese GR. Macrokinetic analysis of blockade of NMDA-gated currents by substituted alcohols, alkanes and ethers. *Brain Res.* 2004 Jul 23;1015(1-2):107-13.
166. Kissin I, Brown PT, Robinson CA, Bradley EL, Jr. Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology.* 1991 Jan;74(1):166-71.
167. Steyaert A, De Kock M. Chronic postsurgical pain. *Current opinion in anaesthesiology.* 2012 Oct;25(5):584-8.
168. Cho AR, Kwon JY, Kim KH, Lee HJ, Kim HK, Kim ES, et al. The effects of anesthetics on chronic pain after breast cancer surgery. *Anesth Analg.* 2013 Mar;116(3):685-93.
169. Marana E, Scambia G, Colicci S, Maviglia R, Maussier ML, Marana R, et al. Leptin and perioperative neuroendocrine stress response with two different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Apr;52(4):541-6.
170. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 1994 Mar;72(3):280-5.
171. Derrode N, Lebrun F, Levron JC, Chauvin M, Debaene B. Influence of peroperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth.* 2003 Dec;91(6):842-9.
172. Ramsay M, Savege T, Simpson B, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974;2:656-9.
173. Sztark F, Chopin F, Bonnet A, Cros AM. Concentration of remifentanil needed for tracheal intubation with sevoflurane at 1 MAC in adult patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 Dec;22(12):919-24.

174. Chung F, Mulier JP, Scholz J, Breivik H, Araujo M, Hjelle K, et al. A comparison of anaesthesia using remifentanyl combined with either isoflurane, enflurane or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Aug;44(7):790-8.
175. Liu Z, Wang JF, Meng Y, Fan XH, Deng XM, Li JB, et al. Effects of three target-controlled concentrations of sufentanil on MAC(BAR) of sevoflurane. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012 Apr;18(4):361-4.
176. Munoz HR, Gonzalez JA, Concha MR, Palma MA. Hemodynamic response to tracheal intubation after vital capacity rapid inhalation induction (VCRII) with different concentrations of sevoflurane. *J Clin Anesth*. 1999 Nov;11(7):567-71.
177. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology*. 1996 Sep;85(3):536-43.
178. Kimura T, Watanabe S, Asakura N, Inomata S, Okada M, Taguchi M. Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults. *Anesth Analg*. 1994 Aug;79(2):378-81.
179. Cros AM, Lopez C, Kandel T, Sztark F. Determination of sevoflurane alveolar concentration for tracheal intubation with remifentanyl, and no muscle relaxant. *Anaesthesia*. 2000 Oct;55(10):965-9.
180. Djaiani GN, Hall J, Pugh S, Peaston RT. Vital capacity inhalation induction with sevoflurane: an alternative to standard intravenous induction for patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001 Apr;15(2):169-74.
181. Cho E, Yoon J, Hong S, Lee S, Sim S. The effects of sevoflurane on systemic and pulmonary inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(5):639-45.
182. Rooke GA, Ebert T, Muzi M, Kharasch ED. The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease and chronic hypertension. Sevoflurane Ischemia Study Group. *Anesth Analg*. 1996 Jun;82(6):1159-65.
183. Graziola E, Elena G, Gobbo M, Mendez F, Colucci D, Puig N. Stress, hemodynamic and immunological responses to inhaled and intravenous anesthetic techniques for video-assisted laparoscopic cholecystectomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005 Apr;52(4):208-16.
184. Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F, Belloni I, Bignami E, et al. Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anesthesiol*. 2009 May;75(5):269-73.
185. Landoni G, Bignami E, Oliviero F, Zangrillo A. Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2009 Jan-Jun;12(1):4-9.
186. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology*. 2003 Jun;98(6):1315-27.

187. Konia MR, Schaefer S, Liu H. Nuclear factor-[kappa]B inhibition provides additional protection against ischaemia/reperfusion injury in delayed sevoflurane preconditioning. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Jun;26(6):496-503.
188. Nader ND, Li CM, Khadra WZ, Reedy R, Panos AL. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Jun;18(3):269-74.
189. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by delta1- but not mu- or kappa-opioid receptors. *Circulation*. 1998 Apr 7;97(13):1282-9.
190. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning is mediated by a peripheral opioid receptor mechanism in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1997 May;29(5):1355-62.
191. McPherson BC, Yao Z. Signal transduction of opioid-induced cardioprotection in ischemia-reperfusion. *Anesthesiology*. 2001 Jun;94(6):1082-8.
192. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM. Remifentanil preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology*. 2004 Oct;101(4):918-23.
193. Pastor Luna-Ortiz, Xenia Serrano-Valdés, Eulo Lupi, Pastelín G. Efecto de los opiáceos sobre el corazón. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2006;29(2):92-102.
194. Albertin A, Casati A, Bergonzi PC, Moizo E, Lombardo F, Torri G. The effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanil in women. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 Jun;22(6):431-7.
195. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, et al. Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2001 Aug;95(2):364-70.
196. Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology*. 2000 Jan;92(1):55-61.
197. Ghoneim MM. Incidence of and risk factors for awareness during anaesthesia. *Best practice & research*. 2007 Sep;21(3):327-43.
198. Simmons P, Miles J, Gerich J, Haymond M. Increased proteolysis. An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range *J Clin Invest*. 1984;73(2):412-20.
199. Udelsman R, Goldstein D, Loriaux D, Chrousos G. Catecholamine-glucocorticoid interactions during surgical stress. *J Surg Res*. 1987;43(6):539-45.
200. Thorén L. General metabolic response to trauma including pain influence. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1974;55:9-14.
201. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3725-45.
202. Lesur O, Roussy JF, Chagnon F, Gallo-Payet N, Dumaine R, Sarret P, et al. Proven infection-related sepsis induces a differential stress response early after ICU admission. *Critical care*. 2010;14(4):R131.

203. Cho YM, Kim SY, Cho BY, Lee HK, Yang HK, Lee KU. Dissociation between plasma adrenocorticotropin and serum cortisol level during the early postoperative period after gastrectomy. *Horm Res.* 2000;53(5):246-50.
204. Jochberger S, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, et al. Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):293-9.
205. Katoh K, Yoshida M, Kobayashi Y, Onodera M, Kogusa K, Obara Y. Responses induced by arginine-vasopressin injection in the plasma concentrations of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and metabolites around weaning time in goats. *J Endocrinol.* 2005 Nov;187(2):249-56.
206. Tanoue A, Ito S, Honda K, Oshikawa S, Kitagawa Y, Koshimizu TA, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest.* 2004 Jan;113(2):302-9.
207. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):33-40.
208. Sowers JR, Raj RP, Hershman JM, Carlson HE, McCallum RW. The effect of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta Endocrinol.* 1977 Sep;86(1):25-32.
209. Hagen TC, Sill AJ, Garthwaite TL, Halverson G, Borkowf HI. Prolactin and growth hormone responses in the amenorrhea-galactorrhea syndrome. *Obstet Gynecol.* 1980 Aug;56(2):204-7.
210. Deuss U, Dietrich J, Kaulen D, Frey K, Spangenberg W, Allolio B, et al. The stress response to laparoscopic cholecystectomy: investigation of endocrine parameters. *Endoscopy.* 1994 Feb;26(2):235-8.
211. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Current opinion in critical care.* 2006 Aug;12(4):325-32.
212. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000 Jul;85(1):109-17.
213. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, Morimatsu H, Takeda Y, Takahashi T, et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesth Analg.* 2005 Nov;101(5):1521-7.
214. Novak-Jankovic V, Paver E, rcirc, en V, Bovill JG, Ihan A, et al. Effect of epidural and intravenous clonidine on the neuro-endocrine and immune stress response in patients undergoing lung surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2000 Jan;17(1):50-6.
215. Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 Feb;41(2):304-8.
216. Nishiyama T, Yamashita K, Yokoyama T. Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. *J Clin Anesth.* 2005 Dec;17(8):586-91.

217. Myre K, Raeder J, Rostrup M, Buanes T, Stokland O. Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Mar;47(3):267-73.
218. Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg*. 2005 Dec;101(6):1700-5.
219. Molina PE. Stress-specific opioid modulation of haemodynamic counter-regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002 Mar;29(3):248-53.
220. Schmidt C, Kraft K. Beta-endorphin and catecholamine concentrations during chronic and acute stress in intensive care patients. *Eur J Med Res*. 1996 Sep 20;1(11):528-32.
221. Molina PE. Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular, haemodynamic and immune implications in critical illness. *J Intern Med*. 2006 Feb;259(2):138-54.
222. Menzebach A, Hirsch J, Hempelmann G, Welters ID. Effects of endogenous and synthetic opioid peptides on neutrophil function in vitro. *Br J Anaesth*. 2003 Oct;91(4):546-50.
223. Matejec R, Ruwoldt R, Bodeker RH, Hempelmann G, Teschemacher H. Release of beta-endorphin immunoreactive material under perioperative conditions into blood or cerebrospinal fluid: significance for postoperative pain? *Anesth Analg*. 2003 Feb;96(2):481-6, table of contents.
224. Nader-Djalal N, de Leon-Casasola OA, Peer GL, Vladutiu AO, Lema MJ. The influence of preoperative concentrations of beta-endorphin and met-enkephalin on the duration of analgesia after transurethral resection of prostate. *Anesth Analg*. 1995 Sep;81(3):591-5.
225. Leonard TM, Klem SA, Asher MA, Rapoff MA, Leff RD. Relationship between pain severity and serum beta-endorphin levels in postoperative patients. *Pharmacotherapy*. 1993 Jul-Aug;13(4):378-81.
226. Mizutani A, Hattori S, Yoshitake S, Kitano T, Noguchi T. Effect of additional general anesthesia with propofol, midazolam or sevoflurane on stress hormone levels in hysterectomy patients, receiving epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1998; 9(2):133-9.
227. Dermitzaki E, Staikou C, Petropoulos G, Rizos D, Siafaka I, Fassoulaki A. A randomized study of maternal serum cytokine levels following cesarean section under general or neuraxial anesthesia. *International journal of obstetric anesthesia*. 2009 Jan;18(1):33-7.
228. Szczepanik AM, Scislo L, Scully T, Walewska E, Siedlar M, Kolodziejczyk P, et al. IL-6 serum levels predict postoperative morbidity in gastric cancer patients. *Gastric Cancer*. 2011 Aug;14(3):266-73.
229. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. *Br J Anaesth*. 2001 Oct;87(4):537-42.

230. Orosz JE, Braz MG, Golim MA, Barreira MA, Fecchio D, Braz LG, et al. Cytokine profile in patients undergoing minimally invasive surgery with balanced anesthesia. *Inflammation*. 2012 Dec;35(6):1807-13.
231. Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine*. 2000 Jul;12(7):1156-9.
232. Jess P, Schultz K, Bendtzen K, Nielsen OH. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg*. 2000 Jul;166(7):540-4.
233. Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ, Bilfinger TV, Sanchez RG, Stefano GB. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Jan;42(1):63-70.
234. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1997 Dec;85(6):1394-8.
235. Jordan S, Mitchell JA, Quinlan GJ, Goldstraw P, Evans TW. The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *Eur Respir J*. 2000 Apr;15(4):790-9.
236. Gandia Martinez F, Duque Medina JL, Andaluz Ojeda D, Inigo Martinez G. Postoperative acute respiratory distress syndrome after lung resection. *Arch Bronconeumol*. 2007 Nov;43(11):623-7.
237. Schilling T, Kozian A, Senturk M, Huth C, Reinhold A, Hedenstierna G, et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology*. 2011 Jul;115(1):65-74.
238. Kotani N, Lin CY, Wang JS, Gurley JM, Tolin FP, Michelassi F, et al. Loss of alveolar macrophages during anesthesia and operation in humans. *Anesth Analg*. 1995 Dec;81(6):1255-62.
239. Mahmoud K, Ammar A. Immunomodulatory Effects of Anesthetics during Thoracic Surgery. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:317410.
240. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology*. 2000 Dec;93(6):1413-7.
241. Schilling T, Kozian A, Huth C, Buhling F, Kretzschmar M, Welte T, et al. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg*. 2005 Oct;101(4):957-65.
242. Hjortso NC, Christensen NJ, Andersen T, Kehlet H. Effects of the extradural administration of local anaesthetic agents and morphine on the urinary excretion of cortisol, catecholamines and nitrogen following abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 1985 Apr;57(4):400-6.
243. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*. 1987 Jun;66(6):729-36.



244. Zwarts SJ, Hasenbos MA, Gielen MJ, Kho HG. The effect of continuous epidural analgesia with sufentanil and bupivacaine during and after thoracic surgery on the plasma cortisol concentration and pain relief. *Reg Anesth*. 1989 Jul-Aug;14(4):183-8.
245. Moore CM, Desborough JP, Powell H, Burrin JM, Hall GM. Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth*. 1994 Mar;72(3):272-9.
246. Acedo Diaz-Pache MV. Estudio de la respuesta al estrés quirúrgico bajo dos técnicas anestésicas en la cirugía oncológica colo - rectal [Tesis Doctoral] Dirigida por: Prof. Dr. F. López Timoneda. Madrid: Universidad Complutense 2002.
247. Fant F, Tina E, Sandblom D, Andersson SO, Magnuson A, Hultgren-Hornkvist E, et al. Thoracic epidural analgesia inhibits the neuro-hormonal but not the acute inflammatory stress response after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth*. 2013 May;110(5):747-57.
248. Janicki PK, Erskine R, van der Watt ML. Plasma concentrations of immunoreactive beta-endorphin and substance P in patients undergoing surgery under general vs spinal anaesthesia. *Horm Metab Res*. 1993 Feb;25(2):131-3.
249. De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, Zalunardo MP, Weder W, Schneider D, et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2009 Jun;110(6):1316-26.
250. Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2000 Feb;90(2):450-5.
251. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T, Bank U. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth*. 2005 Nov;17(7):517-27.
252. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T, Matsuki A. Plasma proinflammatory cytokine response to surgical stress in elderly patients. *Cytokine*. 2001 Sep 7;15(5):270-3.
253. Suter D, Spahn DR, Blumenthal S, Reyes L, Booy C, Z'Graggen B R, et al. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. *Anesth Analg*. 2007 Mar;104(3):638-45.
254. Steurer M, Schlapfer M, Z'Graggen B R, Booy C, Reyes L, Spahn DR, et al. The volatile anaesthetic sevoflurane attenuates lipopolysaccharide-induced injury in alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol*. 2009 Feb;155(2):224-30.
255. Mobert J, Zahler S, Becker BF, Conzen PF. Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decreases adhesion to cultured human endothelial cells. *Anesthesiology*. 1999 May;90(5):1372-81.
256. Urner M, Limbach LK, Herrmann IK, Muller-Edenborn B, Roth-Z'Graggen B, Schlicker A, et al. Fluorinated groups mediate the immunomodulatory effects of volatile anesthetics in acute cell injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Sep 2011;45(3):617-24.

257. Marana E, Annetta MG, Meo F, Parpaglioni R, Galeone M, Maussier ML, et al. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth.* 2003 Apr;50(4):348-54.
258. Lacoumenta S, Paterson JL, Myers MA, Hall GM. Effects of cortisol suppression by etomidate on changes in circulating metabolites associated with pelvic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1986 Jan;30(1):101-4.
259. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y, Cadet P, Menges T, Hughes TK, et al. Morphine inhibits NF-kappaB nuclear binding in human neutrophils and monocytes by a nitric oxide-dependent mechanism. *Anesthesiology.* 2000 Jun;92(6):1677-84.
260. Taylor NM, Lacoumenta S, Hall GM. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia.* 1997 Feb;52(2):112-5.
261. Demirbilek S, Ganidagli S, Aksoy N, Becerik C, Baysal Z. The effects of remifentanil and alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA) on the endocrine response to abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth.* 2004 Aug;16(5):358-63.
262. Rodriguez R, Martinez E, Santana M, Rodriguez Huertas E. Stress response under continuous infusion of remifentanil compared to bolus doses of fentanyl assessed by levels of cytokines, C-reactive protein, and cortisol during and after abdominal hysterectomy. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2007 Apr;54(4):221-6.
263. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol.* 1995 Jun;17(6):529-34.
264. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, Ohashi Y, Matsuo M, Harimaya Y, et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery.* 2003 May;133(5):547-55.
265. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg.* 2010 Jun 1;110(6):1636-43.
266. Liang H, Gu MN, Yang CX, Wang HB, Wen XJ, Zhou QL. Sevoflurane inhibits proliferation, induces apoptosis, and blocks cell cycle progression of lung carcinoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;12(12):3415-20.
267. Muller-Edenborn B, Roth-Z'graggen B, Bartnicka K, Borgeat A, Hoos A, Borsig L, et al. Volatile anesthetics reduce invasion of colorectal cancer cells through down regulation of matrix metalloproteinase-9. *Anesthesiology.* 2012 Aug;117(2):293-301.
268. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain.* 2003 Nov;106(1-2):49-57.
269. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005 Jul;103(1):147-55.
270. Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, et al. Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain.* 2003 Nov;106(1-2):91-9.



271. Cabanero D, Campillo A, Celerier E, Romero A, Puig MM. Pronociceptive effects of remifentanyl in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery. *Anesthesiology*. 2009 Dec;111(6):1334-45.
272. Gomez de Segura IA, de la Vibora JB, Aguado D. Opioid tolerance blunts the reduction in the sevoflurane minimum alveolar concentration produced by remifentanyl in the rat. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1133-8.
273. Ishida R, Nikai T, Hashimoto T, Tsumori T, Saito Y. Intravenous infusion of remifentanyl induces transient withdrawal hyperalgesia depending on administration duration in rats. *Anesth Analg*. 2012 Jan;114(1):224-9.
274. Troster A, Sittl R, Singler B, Schmelz M, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology*. 2006 Nov;105(5):1016-23.
275. Singler B, Troster A, Manering N, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth Analg*. 2007 Jun;104(6):1397-403.
276. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg*. 1998 Jun;86(6):1307-11.
277. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg*. 2003 Sep;97(3):810-5.
278. Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V, Cortinez LI. Effect of timing of morphine administration during remifentanyl-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2002 Jun;88(6):814-8.
279. Shin SW, Cho AR, Lee HJ, Kim HJ, Byeon GJ, Yoon JW, et al. Maintenance anaesthetics during remifentanyl-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2010 Nov;105(5):661-7.
280. Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, Bugedo D, Faba G, Iniguez-Cuadra R, et al. Nitrous oxide reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans. *Br J Anaesth*. 2011 Dec;107(6):959-65.
281. Heintz C, Drdla-Schutting R, Xanthos DN, Sandkuhler J. Distinct mechanisms underlying pronociceptive effects of opioids. *J Neurosci*. 2011 Nov 16;31(46):16748-56.
282. Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, Maass AB, Upadhyaya B, Moecke H, et al. Postoperative pain control following remifentanyl-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2000 Apr;55(4):315-22.
283. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*. 1999 Sep;46(9):872-7.
284. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG. The absence of acute tolerance during remifentanyl infusion in volunteers. *Anesth Analg*. 2002 May;94(5):1223-8.
285. Kim SH, Lee MH, Seo H, Lee IG, Hong JY, Hwang JH. Intraoperative infusion of 0.6-0.9 microg.kg(-1).min(-1) remifentanyl induces acute tolerance in young children after laparoscopic ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*. 2013 Feb;118(2):337-43.

286. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):465-72.
287. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, et al. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg*. 2002 Jul;95(1):103-8.
288. Chia YY, Liu K, Chow LH, Lee TY. The preoperative administration of intravenous dextromethorphan reduces postoperative morphine consumption. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):748-52.
289. Chen JY, Wu GJ, Mok MS, Chou YH, Sun WZ, Chen PL, et al. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient-controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients--a prospective, randomized, double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Apr;49(4):546-51.
290. Aubrun F, Amour J, Rosenthal D, Coriat P, Riou B. Effects of a loading dose of morphine before i.v. morphine titration for postoperative pain relief: a randomized, double-blind, placebo-control study. *Br J Anaesth*. 2007 Jan;98(1):124-30.
291. Aubrun F, Hrazdilova O, Langeron O, Coriat P, Riou B. A high initial VAS score and sedation after iv morphine titration are associated with the need for rescue analgesia. *Can J Anaesth*. 2004 Dec;51(10):969-74.
292. Chu LF, D'Arcy N, Brady C, Zamora AK, Young CA, Kim JE, et al. Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain*. 2012 Aug;153(8):1583-92.
293. Aubrun F, Bunge D, Langeron O, Saillant G, Coriat P, Riou B. Postoperative morphine consumption in the elderly patient. *Anesthesiol Rev*. 2003;99(1):160-5.
294. Aubrun F, Mazoit JX, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth*. 2012 Feb;108(2):193-201.
295. Richebe P, Rivalan B, Rivat C, Laulin JP, Janvier G, Maurette P, et al. Effects of sevoflurane on carrageenan- and fentanyl-induced pain hypersensitivity in Sprague-Dawley rats. *Can J Anaesth*. 2009 Feb;56(2):126-35.
296. Soumpasis I, Kanakoudis F, Vretzakis G, Arnaoutoglou E, Stamatiou G, Iatrou C. Deep anaesthesia reduces postoperative analgesic requirements after major urological procedures. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Sep;27(9):801-6.
297. Fassoulaki A, Melemenis A, Paraskeva A, Siafaka I, Sarantopoulos C. Postoperative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth Analg*. 2008 Nov;107(5):1715-9.
298. Yli-Hankala A. Will enough isoflurane during surgery replace morphine after surgery? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Aug;47(7):785-6.
299. Gurman GM, Popescu M, Weksler N, Steiner O, Avinoah E, Porath A. Influence of the cortical electrical activity level during general anaesthesia on the severity of immediate postoperative pain in the morbidly obese. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Aug;47(7):804-8.

- 300. Henneberg SW, Rosenborg D, Weber Jensen E, Ahn P, Burgdorff B, Thomsen LL. Perioperative depth of anaesthesia may influence postoperative opioid requirements. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Mar;49(3):293-6.
- 301. Slappendel R, Weber EW, Bugter ML, Dirksen R. The intensity of preoperative pain is directly correlated with the amount of morphine needed for postoperative analgesia. *Anesth Analg*. 1999 Jan;88(1):146-8.
- 302. Katoh T, Suguro Y, Kimura T, Ikeda K. Morphine does not affect the awakening concentration of sevoflurane. *Can J Anaesth*. 1993 Sep;40(9):825-8.

---

## ANEXOS

---

---

## **ANEXO A**

---

Protocolo de recogida de datos

**RESPUESTA QUIRÚRGICA (HOJA DE RECOGIDA)****CASO N°:**

ETIQUETA

**Grupo:**      **Sevo****ASA:** I   II   III**Remi****Duración:****Patología:****Medicación:**

---

	Hora	Estímulo	PAM/FC inicial		PAM/FC final		Duración	EndTidal
Basal		xxxxxxx			xxxxxxx	xxxx	xxxxxxxxx	xxxxxxxxx
IOT		xxxxxxx					xxxxxxxxx	
Bolo1								
Bolo2								
Bolo3								
Bolo4								
Bolo5								
Bolo6								
Bolo7								
Bolo8								

---

**Analíticas:** (2 tubos de 10 ml. de sangre arterial) (anotar hora y n° analítica):**Analítica 1 (basal):****Analítica 2 (10 min posintubación):****Analítica 3 (previa al primer bolo):****Analítica 4 (15 min después del primer bolo):****Analítica 5 (posextubación):****Analítica 6 (en la 4ª hora reanimación):****Analítica 7 (en la 24ª hora reanimación):**

**FIN CIRUGÍA:**

Cierre piel:

Extubación:

Intervalo:

Calidad de despertar al minuto de la extubación: Agitado

Consciente

Sólo responde a la voz

Sólo responde al dolor

Calidad de despertar a los 5 minutos de la extubación: Agitado

Consciente

Sólo responde a la voz

Sólo responde al dolor

---

**DOLOR POSOPERATORIO:**

	No dolor	Dolor leve	Dolor moderado	Dolor intenso
1 min extubación				
5 min extubación				

Analgésicos 1ª hora posoperatorio:

---

**COMPLICACIONES POSOPERATORIAS 1ª HORA (náuseas, vómitos, temblor, dolor...):**

---

**COMENTARIOS:**

**PROTOCOLO DE HIPERALGESIA POSTOPERATORIA****GRUPO SEVOFLURANO / REMIFENTANILO**

Altura/Peso

Edad

Sexo

Ansiedad (1-3)

Tipo de intervención

Posición durante Qx

Hemodinamia basal: PAM

(15%

)FC

(15%

)

Bolos requeridos:

Hemodinamia

End tidal	duración	Entropía inicio y fin	BIS inicio y fin

Total

BIS

End tidal	duración	BIS inicio y fin	Entropía inicio y fin

Total

Uso de drogas vasoactivas

Tiempo total de cirugía

Tiempo hasta extubación desde cierre del vaporizador

Hora de extubación

Dosis total de remifentanilo



Bolo de morfina                      EVA 1 min postextubación

Satisfacción del paciente a las 24 horas  
0-5

Recuerdo intraoperatorio

Complicaciones

Inducción

Mantenimiento

Educción

# PROTOCOLO DE ANALGESIA POSTOPERATORIA RECOGIDA DE DATOS EN REANIMACIÓN

## Analgesia postoperatoria:

1. Durante las dos primeras horas cuando el EVA sea  $>3$  administrar morfina a dosis de 0,05 mg/kg cada 5 min hasta control del dolor
2. Cuando los pacientes presenten  $EVA < 3$  estable y tras 2 horas iniciar perfusión de morfina en **PCA**: morfina 0,025mg/kg con tiempo de cierre de 5 min  
Preparación perfusión para la bomba ( kg peso = mg de morfina en un suero de 100ml con bolos programados de 2,5 ml y tiempo de cierre de 5 minutos)
3. Solo mantener las primeras 24 horas, **no mandar a la planta** con la PCA.
4. **En todos** nolotil 2gr/8h iv o si alergia paracetamol 1 g/8h iv
5. Recoger datos en la tabla durante 24 horas
6. Tras 24 Horas iniciar perfusión epidural a 5 ml/ h para mandar de alta a planta

Tiempos medidos desde la hora de extubación

Morfina durante las dos primeras horas (total en mg)

	5 min	15 min	30 min	45 min	1 h	2 h
EVA						
Ramsay						
	3 h	7 h	11h	16 h	20 h	24 h
EVA						
Ramsay						

Morfina total mg en PCA

Complicaciones

nauseas

Zofran 8 mg iv

prurito

polaramine 1 amp iv

depresión respiratoria

OTRAS:

---

## **ANEXO B**

---

Consentimiento informado para  
los pacientes del estudio

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**Título del estudio:** “EVALUACIÓN DEL CONTROL DE LA RESPUESTA ENDOCRINA, INFLAMATORIA Y ADRENÉRGICA A LA AGRESIÓN QUIRÚRGICA EN TORACOTOMÍAS CON DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS HABITUALES”

### **Introducción**

Se le pide que participe en un estudio de investigación dirigido a pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica de toracotomía y que necesitarán la realización de una anestesia general. En este estudio se precisará la participación de 20 pacientes.

Antes de dar su consentimiento para participar en este estudio, le pedimos que lea cuidadosamente la información siguiente. Solicite al investigador del estudio (su anestesiólogo) todas las explicaciones necesarias sobre palabras o información que no comprenda claramente. Responderán con sumo gusto a las preguntas que pueda hacerle.

### **Información general**

En este estudio de investigación se van a realizar análisis de sangre seriados en los pacientes - 7 análisis de sangre en cada paciente - para determinar ciertas sustancias que produce el organismo cuando es sometido a una intervención quirúrgica. Estas sustancias indican la respuesta del paciente ante una agresión como la cirugía. Cuanto mejor sea la calidad de la anestesia, menor será la producción de estas sustancias.

Número de paciente \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_

## **Objetivo del estudio**

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia de dos técnicas anestésicas habituales, una con sevoflurano y otra con remifentanilo, en la prevención de la respuesta del organismo a la agresión de la cirugía.

## **Procedimientos del estudio**

Será examinado en los siete (7) días anteriores a la intervención quirúrgica para comprobar si cumple los criterios del estudio. Los procedimientos de selección son una historia médica, una exploración física completa (con talla, peso, temperatura, frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria), un electrocardiograma (un registro eléctrico del ritmo cardíaco), y una radiografía de torax.

En el momento de ser intervenido quirúrgicamente, los pacientes elegibles serán asignados según unas tablas de aleatorización en el grupo I o en el grupo II. Aproximadamente habrá los mismos pacientes en cada grupo. Los grupos se diferenciarán en que en cada uno de ellos se realizara un tipo de anestesia general de las habitualmente utilizadas en nuestro centro. En todos los pacientes de ambos grupos se realizarán una serie de análisis de sangre - hasta un número de 7 - desde el inicio de la cirugía hasta unas 12 horas finalizada la misma. Al ser un tipo de cirugía que precisa la canalización continua de una vena durante todo el procedimiento, la extracción de sangre - unos 20 ml por análisis - se realiza de forma totalmente indolora.

## **Vigilancia de la seguridad y la comodidad**

A lo largo del estudio será vigilado y atendido como los demás pacientes sometidos a una intervención quirúrgica. Los procedimientos anestésicos en los

\_\_\_\_\_  
Número de paciente \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Iniciales del paciente \_\_\_\_\_

pacientes de ambos grupos son habituales en la cirugía a la que se le somete por lo que no es necesario ningún procedimiento distinto a los habitualmente utilizados por protocolo por el Servicio de Anestesia del Hospital Universitario La Princesa.

### **Posibles riesgos y efectos adversos**

La participación en este estudio no supone para el paciente ningún riesgo adicional. Los riesgos del procedimiento de una anestesia general son los que previamente ha leído en el consentimiento informado de la anestesia y le ha explicado su anestesiólogo.

En estudios similares llevados a cabo con anterioridad en más de 1000 pacientes, la extracción de los análisis de sangre no ha reportado ningún efecto adverso en los pacientes.

### **Tratamiento alternativo**

Este estudio no incluye ningún tratamiento que no sea habitualmente utilizado por el Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario La Princesa. Si por criterio médico de su anestesiólogo, el paciente pudiese beneficiarse de una técnica de anestesia general en concreto, se llevaría a cabo dicha técnica y el paciente sería excluido del estudio.

### **Beneficios**

La participación en este estudio no le garantiza ningún beneficio. Las técnicas de anestesia general que se aplicarán en ambos grupos, están ampliamente demostradas como seguras y eficaces para la realización de la intervención quirúrgica. Los análisis de sangre no aportan un mayor control de su estado durante el proceso.

\_\_\_\_\_  
Número de paciente \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_

### **Libertad de participación**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y puede retirarse en todo momento sin consecuencias después de una simple notificación verbal. La participación puede finalizar si su anestesiólogo / investigador consideran que es necesario desde el punto de vista médico o si no cumple los criterios del estudio.

Si tiene alguna pregunta sobre este estudio, puede ponerse en contacto con su anestesiólogo / investigador, Dr. Emilio Matute, o Dra. Estibaliz Alsina en el número de teléfono 915202270, o a través de la Secretaria de Anestesia del Hospital Universitario La Princesa.

### **Tratamiento confidencial de datos**

Toda la información obtenida de este estudio (tanto datos personales como datos de la investigación) se tratará de modo confidencial, y solo tendrá acceso a ella el personal autorizado del Servicio de Anestesia del Hospital Universitario La Princesa. Los miembros del Comité Ético del hospital también podrá consultar su archivo. Todos sus datos médicos serán archivados y analizados junto con los datos de los demás pacientes. Su nombre y cualquier forma de identificación (código del nombre) serán confidenciales. Los resultados de este estudio de investigación pueden presentarse en reuniones médicas o en publicaciones médicas; no obstante en ellas no se revelara su identidad.

### **Determinaciones analíticas:**

Se realizaran en un laboratorio ajeno al hospital, sin que supongan coste alguno para el mismo.

Por interferir con las determinaciones, el paciente no ha de ingerir platanos, vainilla o quesos fuertes 48 horas antes de iniciarse el estudio.

\_\_\_\_\_  
Número de paciente \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Iniciales del paciente \_\_\_\_\_



## **Consentimiento**

He leído, o me han leído, toda la información anterior sobre este estudio de investigación, incluidos los posibles beneficios y riesgos. Se me ha explicado el contenido y el significado de esta información y se han respondido satisfactoriamente las preguntas que he planteado.

Acepto voluntariamente participar en el estudio descrito en este impreso. Entiendo que recibiré una copia de este impreso de consentimiento.

Autorizo el acceso al personal autorizado del Servicio de Anestesia y a las autoridades competentes a mis registros relacionados con este estudio de investigación.

Al firmar este impreso no renuncio a ninguno de los derechos legales que pudiera tener como participante en un estudio de investigación.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Número de paciente \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_



## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**Título del estudio:** “Control de la aparición de hiperalgesia postoperatoria con dos técnicas anestésicas”

### **Introducción**

Se le pide que participe en un estudio de investigación dirigido a pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica de toracotomía y que necesitaran la realización de una anestesia general. En este estudio se precisará la participación de 30 pacientes.

Antes de dar su consentimiento para participar en este estudio, le pedimos que lea cuidadosamente la información siguiente. Solicite al investigador del estudio (su anestesiólogo) todas las explicaciones necesarias sobre palabras o información que no comprenda claramente. Responderán con sumo gusto a las preguntas que pueda hacerle.

### **Información general**

En este estudio de investigación se van analizar el efecto de 2 técnicas anestésicas sobre el dolor postoperatorio.

### **Objetivo del estudio**

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia de dos técnicas anestésicas habituales, una con sevoflurano y otra con remifentanilo, en la aparición de dolor postoperatorio.

### **Procedimientos del estudio**

Será examinado en los siete días anteriores a la intervención quirúrgica para comprobar si cumple los criterios del estudio. Los procedimientos de selección son una historia médica, una exploración física completa (con talla, peso, temperatura, frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria), un electrocardiograma (un registro eléctrico del ritmo cardíaco), y una radiografía de tórax.

En el momento de ser intervenido quirúrgicamente, los pacientes elegibles serán asignados según una tabla de aleatorización en el grupo I o en el grupo II.

Aproximadamente habrá los mismos pacientes en cada grupo. Los grupos se diferenciarán en que en cada uno de ellos se realizará un tipo de anestesia general de las habitualmente utilizadas en nuestro centro. En todos los pacientes de ambos grupos se controlará el dolor con una perfusión de morfina y control por parte del paciente con la posibilidad de auto-administrarse la analgesia que precise. Permanecerá ingresado un mínimo de 24 horas en la Unidad de Recuperación postanestésica para control y valoración del dolor y monitorización de constantes vitales habituales.

### **Vigilancia de la seguridad y la comodidad**

A lo largo del estudio será vigilado y atendido como los demás pacientes sometidos a una intervención quirúrgica. Los procedimientos anestésicos en los pacientes de ambos grupos son habituales en la cirugía a la que se le somete por lo que no es necesario ningún procedimiento distinto a los habitualmente utilizados por protocolo por el Servicio de Anestesia del Hospital Universitario La Princesa.

### **Posibles riesgos y efectos adversos**

La participación en este estudio no supone para el paciente ningún riesgo adicional. Los riesgos del procedimiento de una anestesia general son los que previamente ha leído en el consentimiento informado de la anestesia y le ha explicado su anestesiólogo.

### **Tratamiento alternativo**

Este estudio no incluye ningún tratamiento que no sea habitualmente utilizado por el Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario La Princesa. Si por criterio médico de su anestesiólogo, el paciente pudiese beneficiarse de una técnica de anestesia general en concreto, se llevaría a cabo dicha técnica y el paciente sería excluido del estudio.

### **Beneficios**

La participación en este estudio no le garantiza ningún beneficio. Las técnicas de anestesia general que se aplicarán en ambos grupos, están ampliamente demostradas como seguras y eficaces para la realización de la intervención quirúrgica.

---

Número de paciente

Iniciales del paciente

### **Libertad de participación**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y puede retirarse en todo momento sin consecuencias después de una simple notificación verbal. La participación puede finalizar si su anestesiólogo / investigador consideran que es necesario desde el punto de vista médico o si no cumple los criterios del estudio.

Si tiene alguna pregunta sobre este estudio, puede ponerse en contacto con su anestesiólogo / investigador, Dr. Emilio Matute, o Dra. Estibaliz Alsina en el número de teléfono 915202270, o a través de la Secretaria de Anestesia del Hospital Universitario La Princesa.

### **Tratamiento confidencial de datos**

Toda la información obtenida de este estudio (tanto datos personales como datos de la investigación) se tratará de modo confidencial, y solo tendrá acceso a ella el personal autorizado del Servicio de Anestesia del Hospital Universitario La Princesa. Los miembros del Comité Ético del hospital también podrá consultar su archivo. Todos sus datos médicos serán archivados y analizados junto con los datos de los demás pacientes. Su nombre y cualquier forma de identificación (código del nombre) serán confidenciales. Los resultados de este estudio de investigación pueden presentarse en reuniones médicas o en publicaciones médicas; no obstante en ellas no se revelara su identidad.

### **Consentimiento**

He leído, o me han leído, toda la información anterior sobre este estudio de investigación, incluidos los posibles beneficios y riesgos. Se me ha explicado el contenido y el significado de esta información y se han respondido satisfactoriamente las preguntas que he planteado.

Acepto voluntariamente participar en el estudio descrito en este impreso. Entiendo que recibiré una copia de este impreso de consentimiento.

---

Número de paciente

Iniciales del paciente

Autorizo el acceso al personal autorizado del Servicio de Anestesia y a las autoridades competentes a mis registros relacionados con este estudio de investigación.

Al firmar este impreso no renuncio a ninguno de los derechos legales que pudiera tener como participante en un estudio de investigación.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Número de paciente

Iniciales del paciente

---

## **ANEXO C**

---

Aprobación Comité Ético Hospital  
Universitario La Princesa



Hospital Universitario  
de La Princesa



## COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Madrid, 6 de junio de 2003

El Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa ha evaluado el proyecto de investigación:

**TITULO:** Hiperalgnesia posoperatoria en cirugía oncológica remifentanilo vs sevoflurano

**Investigador responsable en este Centro:** Estíbaliz Alsina

**Decisión Tomada:** Aprobación

Este Comité Etico de Investigación Clínica considera que el proyecto de investigación es **ética y metodológicamente aceptable**. Así mismo, considera que el investigador es competente para llevar a cabo este proyecto.

Fdo: Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Gálvez Múgica  
SECRETARIA DEL C.E.I.C.

COMITE ETICO DE INVESTIGACION  
CLINICA HOSPITAL UNIV. DE LA PRINCESA



# HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

C/ Diego de León, 62 - 28006 MADRID

## COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Madrid, 7 de marzo de 2003

El Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa ha evaluado el proyecto de investigación:

**TÍTULO:** Hiperalgnesia posoperatoria y respuesta inmunológica en cirugía mayor oncológica: remifentanilo vs sevoflurano

**Investigador principal:** Emilio Luis Matute Gonzalez (Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario de la Princesa)

Este Comité Etico de Investigación Clínica considera que el proyecto de investigación es **ética y metodológicamente aceptable**. Así mismo, considera que el investigador es competente para llevar a cabo este proyecto.

**COMITE ETICO DE INVESTIGACION**  
**CLINICA HOSPITAL UNIV. DE LA PRINCESA**  
Fdo: Dra. M<sup>a</sup> Angeles Gálvez Múgica  
SECRETARIA DEL C.E.I.C.

---

## **ANEXO D**

---

Tablas de determinaciones plasmáticas  
de hormonas y citoquinas



	1 basal		2 postIoT		3 pre bolo		4 post bolo		5 post extub		6 postop		7 24 horas	
	m (DE)	Mediana (RIQ)	m (DE)	Mediana (RIQ)	m (DE)	Mediana (RIQ)	m (DE)	Mediana (RIQ)	m (DE)	Mediana (RIQ)	m (DE)	Mediana (RIQ)	m (DE)	Mediana (RIQ)
Ln IL6 (pg/mL)	1.99 (0.8)	1.71 (1.61-2.84)	1.68 (0.85)	1.18 (1.61-2.84)	2.13 (1.0)	1.16 (1.61-2.79)	2.19 (1.27)	1.95 (1.61-2.4)	4.11 (1.3)	4.28 (3.53-4.94)	4.84 (0.9)	4.29 (3.82-5.26)	4.32 (1.84)	4.07 (3.23-5.35)
	1.44 (0.49)	1.61 (1.08-1.81)	1.38 (0.53)	1.61 (0.89-1.81)	1.52 (0.55)	1.61 (1.11-1.68)	1.60 (0.52)	1.61 (1.33-1.99)	4.25 (1.19)	4.39 (3.63-5.04)	4.41 (0.67)	4.57 (3.90-4.75)	4.08 (0.76)	4.08 (3.65-4.68)
Ln TNF $\alpha$ (pg/mL)	1.42 (0.7)	1.31 (0.53-2.12)	1.43 (0.68)	1.39 (0.53-1.95)	1.5 (0.69)	1.61 (0.53-1.95)	1.31 (0.69)	1.44 (0.53-1.89)	1.42 (0.66)	1.44 (0.53-1.92)	1.76 (0.77)	1.74 (1.63-2.19)	1.65 (0.85)	1.76 (0.53-2.33)
	1.33 (0.81)	1.29 (0.53-1.93)	1.3 (0.79)	1.29 (0.53-2.06)	1.4 (0.79)	1.57 (0.53-1.95)	1.4 (0.77)	1.4 (0.53-1.87)	1.32 (0.88)	1.05 (0.53-2.1)	1.42 (0.79)	1.39 (0.53-2.01)	1.7 (0.85)	1.73 (0.76-2.54)
Ln $\beta$ -Endorfinas (pg/mL)	4.49 (0.62)	4.22 (4.06-4.88)	4.4 (0.66)	4.62 (3.63-4.98)	4.15 (1.47)	4.55 (3.91-4.93)	4.57 (0.6)	4.64 (4.08-4.8)	4.52 (0.57)	4.38 (4.26-4.73)	4.51 (0.54)	4.62 (4.14-4.74)	4.5 (0.73)	4.61 (3.89-4.93)
	4.66 (0.62)	4.69 (4.22-5.1)	4.48 (0.5)	4.5 (4.06-4.93)	4.65 (0.26)	4.7 (4.39-4.8)	5.05 (0.48)	5.03 (4.7-5.25)	4.77 (0.5)	4.96 (4.24-5.13)	4.77 (0.34)	4.6 (4.42-5.11)	4.63 (0.43)	4.6 (4.24-4.98)
Cortisol ( $\mu$ g/mL)	17.46 (5.09)	16.6 (13.3-21.6)	13.36 (4.33)	13.1 (10.4-16.5)	15.03 (6.54)	15.1 (9.88-17.5)	20.95 (6.4)	18.3 (16.1-24.1)	25.1 (5.38)	26 (21.4-28.9)	24.94 (6.54)	23 (20.9-27.5)	22.14 (8.02)	20.5 (16.6-30)
	15.65 (4.57)	14.75 (12.83-17.36)	12.58 (6.91)	11.6 (7.12-19.43)	11.76 (4.97)	11.1 (7.56-15.8)	20.1 (6.64)	20.15 (11.93-30)	29.84 (15.039)	25.15 (18.06-40.06)	26.14 (10.18)	28.85 (19.38-33.53)	18.48 (7.62)	19.45 (10.24-23.5)
ACTH (pg/mL)	49.73 (20.69)	49.35 (32.83-53.28)	33.62 (5.47)	33.84 (31.3-37.64)	118.52 (120.6)	63.73 (43.47-167.82)	112.62 (73.35)	73.04 (67.53-189.03)	282.63 (183.58)	224.62 (126.89-411.94)	51.88 (28.5)	45.79 (27.7-64.86)	44.4 (29.09)	36.25 (27.37-57.89)
	36.49 (14.33)	39.83 (19.54-48.22)	40.93 (19.2)	36.02 (24.39-52.99)	46.59 (44.93)	34.96 (22.84-62.39)	55.26 (22.85)	56.1 (38.2-74.24)	259.53 (381.4)	192.67 (94.66-302.01)	63.02 (34)	53.58 (31.8-96.76)	32.37 (24.99)	24.25 (22.84-31.07)
ADH (pg/L)	1.58 (1.4)	0.95 (0.5-2.4)	1.89 (2.88)	0.5 (0.5-1.44)	29.84 (28.99)	21.69 (12.12-58.05)	19.8 (20.34)	13.73 (4.03-27.91)	53.96 (24.42)	55.99 (39.84-60)	16.95 (16.88)	11.55 (5.65-15.47)	15.26 (13.98)	12.46 (4.77-28.46)
	1.36 (1.8)	0.5 (0.5-1.47)	2 (2.62)	0.83 (0.5-2.46)	9.47 (15.74)	4.03 (1.54-9.6)	6.27 (6.87)	6.61 (3.36-12.31)	56.52 (23.39)	60 (40.75-67.96)	14.06 (11.24)	9.31 (4.66-26.97)	5.27 (5.43)	2.48 (0.5-11.18)
PRL (ng/mL)	14.26 (12.88)	12.7 (6.64-15.8)	57.64 (36.3)	56.8 (25.9-82.8)	69.78 (31.12)	69.7 (60.9-88.3)	71.52 (35.38)	71.1 (63.7-96.59)	44.85 (25.87)	39.4 (24.3-62.3)	17.39 (14.13)	10.4 (7.1-26.4)	15.45 (15.98)	15.90 (1.81-19.1)
	10.23 (6.36)	8.05 (6.22-12.88)	64.44 (63)	41.9 (27-80.38)	73.1 (63.98)	49.05 (34.73-97.13)	76.27 (66.79)	52.55 (35.18-88.2)	50.36 (40.78)	33.7 (25.68-72.63)	21.17 (43.99)	7.91 (3.95-12.2)	13.05 (7.98)	10.4 (7.06-16.68)
Adrenalina (pg/mL)	54.55 (26.93)	49 (28-73)	39.27 (45)	27 (11-35)	226.18 (353.6)	103 (32-169)	164.73 (126.4)	140 (81-208)	464.55 (501.61)	343 (136.649)	83.27 (56.5)	78 (41-120)	75.09 (48.48)	58 (35-87)
	55.4 (30.14)	42.5 (32.75-87)	53.8 (46)	37 (20.5-89.5)	127 (164.7)	62 (29.5-180.75)	129.4 (88.5)	107 (48.25-211.7)	499.6 (563.54)	259.5 (119.75-634.5)	76.7 (40.85)	58.5 (43.25-116.76)	59.5 (38.11)	58 (30.5-78.26)
Noradrenalina (pg/mL)	332.55 (176.8)	303 (131-471)	302 (106)	288 (240-339)	344.41 (234)	334 (234-583)	541.55 (263)	436 (360-629)	563.09 (332.13)	403 (308-844)	334.36 (272)	212 (158-372)	417.73 (191.37)	443 (270-652)
	339.4 (66.32)	353.5 (287.7-377)	309 (183.5)	273.5 (163.25-515.25)	361.2 (271.3)	300.5 (177.5-526.75)	502.9 (278.81)	430 (360-660.5)	762.5 (864.57)	440 (241-972)	268 (154.6)	226 (169-419)	509.1 (409.04)	430 (266.75-552.75)